

Aus der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Kommissarischer Klinikleiter: Dr. med. Michael Ehmann)

Klinisches Ergebnis und Nebenwirkungen der Ganzkörper-
bestrahlung im Rahmen einer Stammzelltransplantation bei
Anwendung einer Teilrotationsbestrahlungstechnik

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von Vanessa Adam

aus Speyer

2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Frederik Wenz

Für meine Schwester

Carolin Adam

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Indikation der Ganzkörperbestrahlung.....	3
1.2 Ablauf der Ganzkörperbestrahlung.....	4
1.3 Toxizität der Ganzkörperbestrahlung.....	5
1.3.1 Akute Toxizität und reversible Schädigungen.....	5
1.3.2 Chronische Toxizität, Langzeitfolgen, lebensbedrohliche Folgen	6
1.4 Fragestellung und Zielsetzung	11
2 MATERIAL UND METHODEN	13
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Methoden	14
2.2.1 Datenerhebung.....	14
2.2.2 Statistik.....	15
3 ERGEBNISSE	16
3.1 Vorbemerkung.....	16
3.2 Gesamtes Kollektiv bestehend aus 46 Patienten	16
3.2.1 Charakteristik des gesamten untersuchten Kollektivs	16
3.2.2 Strahlentherapeutische Eigenschaften des gesamten Kollektivs.....	20
3.2.3 Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung des gesamten Kollektivs.....	21
3.2.4 Kreatinin als Marker der Nierenfunktion des gesamten Kollektivs	26
3.2.5 ALAT und ASAT als Parameter der Leberfunktion des gesamten Kollektivs	29
3.2.6 Überlebensanalyse.....	30
3.3 Kollektiv bestehend aus Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung	33
3.3.1 Charakteristik der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung .	33
3.3.2 Strahlentherapeutische Eigenschaften der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung.....	35

3.3.3 Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung.....	37
3.3.4 Kreatinin als Marker der Nierenfunktion der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung.....	38
3.3.5 ALAT und ASAT als Parameter der Leberfunktion der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung	39
3.4 Kollektiv bestehend aus Patienten mit autologer HSCT	40
3.4.1 Charakteristik der Patienten mit autologer HSCT	40
3.4.2 Strahlentherapeutische Eigenschaften der Patienten mit autologer HSCT	42
3.4.3 Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung der Patienten mit autologer HSCT.....	43
3.4.4 Kreatinin als Marker der Nierenfunktion der Patienten mit autologer HSCT.....	44
3.4.5 ALAT und ASAT als Parameter der Leberfunktion der Patienten mit autologer HSCT.....	45
4 DISKUSSION.....	47
4.1 Demographische, onkologische und strahlentherapeutische Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs	47
4.2 Strahlentherapeutische Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs	49
4.3 Lungenfunktionsprüfung des untersuchten Patientenkollektivs	50
4.4 Parameter der Nierenfunktion des untersuchten Patientenkollektivs	53
4.5 Parameter der Leberfunktion des untersuchten Patientenkollektivs	55
4.6 Analyse des Patientenüberlebens	57
4.7 Analyse der Patienten mit AML, CR (1) und 8 Gy sowie der Patienten mit autologer HSCT.....	61
4.8 Schlussfolgerung.....	65
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	67
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	70
7 LEBENSLAUF	85
8 DANKSAGUNG	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

I. Med. – I. Medizinische Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie

III. Med. – III. Medizinische Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie

ALAT – Alanin-Aminotransferase

ALL – akute lymphatische Leukämie

AML – akute myeloische Leukämie

ANOVA – analysis of variance

AP – Alkalische Phosphatase

ASAT – Aspartat-Aminotransferase

CLL – chronische lymphatische Leukämie

CML – chronische myeloische Leukämie

CMML – chronische myelomonozytäre Leukämie

CP – Cyclophosphamid

CR – complete remission

CS – Corticosteroid

CT – Computertomographie

CyA – Cyclosporin A

DLCO – diffusing capacity of the lung for carbon monoxide

DRST – Deutsches Register für Stammzelltransplantation

EBMT – European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

engl. – englisch

FEF – forced expiratory flow

FEV1 – forced expiratory volume per second

FVC – forced vital capacity

GFR – glomeruläre Filtrationsrate

GvHD – graft-versus-host disease

Gy – Gray

HSCT – hematopoietic stem cell transplantation

IP – interstitielle Pneumonitis

LINAC – linear accelerator

LPC – lethal pulmonary complications

M. Hodgkin – Morbus Hodgkin

MAC – myeloablative conditioning

MDS – myelodysplastisches Syndrom

MMF – Mycophenolat Mofetil

MTX – Methotrexat

MU – monitor unit

MZL – Mantelzelllymphom

NB – Neuroblastom

NHL – Non-Hodgkin-Lymphom

NIH – National Institute of Health

PR – partial remission

RIC – reduced intensity conditioning

SOS – sinusoidal obstruction syndrome

TBI – total body irradiation

TLC – total lung capacity

TLCO – transfer factor of the lung for carbon monoxide

UMM – Universitätsmedizin Mannheim

VOD – veno-occlusive disease

WBMT – Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation

1 EINLEITUNG

1.1 Indikation der Ganzkörperbestrahlung

Die Ganzkörperbestrahlung (englisch (engl.) total body irradiation = TBI) stellt ein Teilstück der Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation (engl. hematopoietic stem cell transplantation = HSCT) dar.^{1, 2} Mittels dieser Bestrahlungsform sollen alle malignen, fehlgebildeten hämatopoetischen Zellen eliminiert sowie das Immunsystem auf eine Transplantation mit fremden, sogenannten allogenen Stammzellen vorbereitet werden.³⁻⁶ Man spricht von myeloablativer Ganzkörperbestrahlung.^{4, 7} Die TBI ist dabei als ergänzende Maßnahme zur Chemotherapie, häufig in Form von Cyclophosphamid (CP), zu betrachten.^{4, 8-11} Durch die Kombination aus Chemotherapie und TBI wird die Tumorzellzahl verringert.^{3, 5} Somit können sowohl für die Chemotherapie als auch für die TBI geringere Dosen verwendet werden, wodurch eine geringere Toxizität erreicht wird.³

Die Tendenz zur Durchführung der HSCT ist nicht nur europa- und weltweit sondern auch in Deutschland von Jahr zu Jahr steigend.¹²⁻¹⁵ So wurde im Jahr 2012 durch das Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT) die eine Millionste Stammzellspende seit Beginn der Aufzeichnungen erfasst. Die Anzahl stieg von 275 Transplantationen zwischen den Jahren 1957 und 1970 auf über 418.000 HSCTs zwischen 2006 und 2012.¹³ In Europa konnte ebenfalls eine Steigerung der Transplantationszahl aufgezeichnet werden. Im Jahr 2014 wurden das erste Mal seit 1990 über 40.000 HSCTs durchgeführt. Dies entsprach einer Wachstumsrate von 4,1% im Vergleich zu 2013 und 80% verglichen mit der Anzahl an Transplantationen im Jahr 2000.¹⁴ Auch in Deutschland stieg die Zahl der HSCTs kontinuierlich an, wie im Jahresbericht 2017 des Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) veröffentlicht wurde. Waren es 2007 knapp 5000 Transplantationen sind zehn Jahre später beinahe 7000 HSCTs durchgeführt worden.¹²

Da die TBI zur Vorbereitung auf eine Stammzelltransplantation dient,^{3-5, 7} wird auch diese in Folge der steigenden HSCT-Zahlen vermehrt durchgeführt werden.

Zum Einsatz kommt die TBI nicht nur vor allogener sondern auch vor autologer, sprich patienteneigener HSCT.

In der retrospektiven Studie von Heinzelmann et al. aus dem Jahr 2006 wurden Daten von 13071 Patienten aus dem DRST ausgewertet.¹ Von 4904 Patienten mit allogener HSCT erhielten etwa 50% eine TBI zur Tumorzelldepletion. Im Vergleich dazu waren es bei den 8167 Patienten mit autologer HSCT nur circa 10%, die in Kombination mit einer TBI behandelt wurden. Die Hauptindikationen für eine allogene HSCT mit TBI waren akute lymphatische Leukämie (ALL), akute myeloische Leukämie (AML) sowie chronisch-myeloische Leukämie (CML). Aber auch Patienten, die an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) erkrankt waren und allogenen stammzelltransplantiert wurden, erhielten eine Kombination aus Chemotherapie und TBI. Bei Patienten, die einer autologen HSCT unterlagen, wurde im Vorfeld häufig eine chronisch-lymphatische Leukämie (CLL), ein NHL oder eine ALL diagnostiziert.¹

In weiteren nationalen sowie internationalen Studien zeigte sich ebenfalls, dass vor allem Patienten mit akuten Leukämien diese Kombinationstherapie erhalten.^{9-11, 16-27}

1.2 Ablauf der Ganzkörperbestrahlung

In den letzten Jahrzehnten wurde die Technik der Ganzkörperbestrahlung durch die sich weiter entwickelnde Forschung immer wieder verbessert und angepasst.

Im Nationalen Institut für Onkologie in Ungarn befand sich der Patient beispielsweise zu Beginn der 90er Jahre in Seitenlage, entweder Gesicht oder Rücken der Strahlungsquelle zugewandt. Diese Quelle war demnach horizontal ausgerichtet. Allerdings gab es in dieser Position einiges zu beachten. Die Arme des Patienten mussten zum Beispiel so gelagert werden, dass diese die ausgestrahlte Dosis in keiner Weise beeinträchtigten.²⁸

Mitte der 90er Jahre änderte sich das Bestrahlungskonzept. Die Quelle wurde an der Decke angebracht und erzeugte somit ein vertikales Bestrahlungsfeld. Daran angepasst liegt der Patient auch heute noch entweder in Bauch- oder Rückenlage.²⁸

Auch in deutschen Institutionen wird der Patient in einer Kombination dieser beiden Lagen bestrahlt.²⁹⁻³¹

Die Liege, auf welcher die Patienten gelagert werden, befinden sich unterhalb der Strahlungsquelle. Bei einer fest am Boden montierten Liege wird ein Abstand von mehreren Metern aufgrund des fächerförmig auseinanderlaufenden, vertikalen Strahls von der Quelle zum Patienten benötigt, um den Körper als Ganzes bestrahlen zu können. Diese Liege ist in ihrer Höhe verstellbar, um in Abhängigkeit des Patientendurchmessers denselben Abstand zur Quelle zu gewährleisten.²⁸ Eine Alternative zur großen Zimmerhöhe stellt eine mittels Motor horizontal bewegliche Liege dar. Dabei wird der Patient nicht von Kopf bis Fuß auf einmal bestrahlt. In Abhängigkeit der Strahlungsdosis wird die Liege durch das Strahlenfeld bewegt.³⁰

In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) wird seit etwa 2011 ein TBI-Verfahren praktiziert, welches keine besonderen Ansprüche an den Behandlungsraum oder die vorhandenen Geräte stellt.³¹

Der Patient liegt hierbei ebenfalls sowohl in Bauch- als auch in Rückenlage auf einer nicht beweglichen Liege. Die Strahlungsquelle befindet sich im Linearbeschleuniger (engl. linear accelerator = LINAC), die Strahlung tritt aus dem Bestrahlungskopf, der sogenannten Gantry, die rotieren kann, aus. Etwa 20 cm über dem Patienten wird nun eine Platte aus Polykarbonat, der sogenannte „Spoiler“, angebracht. Dieser Spoiler dient dazu, den Effekt der energetischen Strahlung außerhalb der Haut aufzubauen. Somit wird die volle Dosis der Bestrahlung nicht erst im Gewebe, sondern bereits bei Auftreffen auf die Haut erreicht.³¹

Jahnke et al. verwenden einen Bogen, dessen Bestrahlungsquelle einen Winkel von 60 bis 320 Grad und eine Feldgröße von 10 x 40 cm² abdeckt. Dabei wird eine homogene Dosis auf einer Körperlänge von bis zu zwei Metern und einer maximalen Patientendicke von circa 30 cm appliziert. Die Dauer einer Bestrahlungseinheit, in der der Bogen über den kompletten Körper des Patienten geschwenkt wird, beträgt hierbei etwa 18 Minuten.³¹

Um diesen für den Patienten doch relativ langen Zeitraum weiter zu verkürzen, modifizierten Polednik et al. die Methode von Jahnke et al. vor allem in Bezug auf die Feldgröße.³²

Das aktuell bestrahlte Feld hat nun eine Größe von 40 x 40 cm². Die Bestrahlungsdauer konnte dadurch auf etwa die Hälfte, nämlich acht Minuten pro Be-

strahlungseinheit von 2 Gray (Gy) gesenkt werden.³²

Zur Feststellung des Patientendurchmessers wird vor Bestrahlungsbeginn eine Computertomografie (CT) durchgeführt. Diese dient auch als Vorlage zur Anfertigung von Lungenblöcken für Patienten, die mit einer Gesamtdosis von über 8 Gy bestrahlt werden.³¹

Neben den verschiedenen Techniken einer TBI kann man diese auch hinsichtlich ihrer Dosis unterscheiden.

So wurden in den vergangenen Jahrzehnten immer wieder Studien durchgeführt, in welchen die Gesamtdosis als Einzeldosis oder fraktioniert, sprich in mehreren niedrigeren Dosen, verabreicht wurde. Die Bestrahlung mit fraktionierten TBI-Dosen wird in genauen zeitlichen Abständen an aufeinander folgenden Tagen durchgeführt.^{18, 21, 23, 33-36}

Dabei stellt sich heraus, dass mit Hilfe der Fraktionierung Patienten mit insgesamt höheren Gesamtdosen bestrahlt werden können. Dennoch bleiben die Anzahl der Nebenwirkungen ähnlich oder sogar geringer als bei Patienten mit niedriger dosierter Einmalbestrahlung. Auch das Gesamtüberleben ist durch die unterschiedlichen TBI-Regime nicht beeinflusst.^{16, 23, 33, 34, 37-39}

Da durch Fraktionierung zwar die Einzeldosis, mit der zu einem Zeitpunkt bestrahlt wird, verringert, die Gesamtdosis aber gesteigert werden kann, muss auch weiterhin auf eine Abschirmung der Lunge als sensibles Organ geachtet werden.

Bereits bei Einzelbestrahlung, die häufig mit 10 Gy durchgeführt wurde, reduzierte man Ende der 1980er und in den 1990er Jahre die auf die Lunge wirkende Dosis mit Hilfe von Lungenblöcken. Die Lungendosis sollte durch diese Abschirmung auf weniger als 10 Gy reduziert werden.^{9, 18, 23, 33}

Auch in aktuelleren Studien zur fraktionierten TBI wird die Lungendosis unter Verwendung von Blöcken unter 10 Gy gehalten.^{11, 17, 31, 35, 40}

Neben Reduzierung der Lungendosis wird in verschiedenen Studien auch mit Blöcken für andere strahlensensible Organe gearbeitet, so zum Beispiel für die Niere oder die Linse des Auges.^{17, 40, 41}

1.3 Toxizität der Ganzkörperbestrahlung

Wie bei vielen anderen Behandlungsmethoden auch, lässt sich die Toxizität, die durch die TBI verursacht wird, zum einen in akute und chronische Folgen unterteilen, zum anderen aber auch in reversibel und lebensbedrohlich.

1.3.1 Akute Toxizität und reversible Schädigungen

Akute toxische Nebenwirkungen können innerhalb der ersten 48 Stunden oder aber bis zwei Wochen nach Ganzkörperbestrahlung auftreten. Häufig sind dies Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen.⁴²⁻⁴⁴

Zu Beginn der TBI kann vor allem das Erbrechen sehr stark ausfallen und keine Wirkung auf antiemetische Medikation zeigen.^{42, 45} Innerhalb der ersten zwei bis drei Tage sollte diese Nebenwirkung allerdings rückläufig sein. Die Diarrhoen sind bei beinahe allen Patienten mit allogener Transplantation auf die zusätzliche Einnahme von Methotrexat (MTX) zurückzuführen.⁴² MTX wird meist in Kombination mit Cyclosporin A (CyA) aber auch allein zur Prophylaxe einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (engl. graft-versus-host disease = GvHD) verabreicht.^{9, 19, 20, 23, 27, 33, 46-51} MTX wirkt allerdings nicht nur über eine

Immunsuppression einer GvHD entgegen, sondern hemmt als Nebeneffekt auch die Proliferation körpereigener Zellen, wie die der gastrointestinalen Schleimhaut, was Diarrhoen zur Folge haben kann.^{52, 53}

Fünf Tage nach Bestrahlung sollten diese gastrointestinalen Beschwerden abklingen.⁴²

Neben Übelkeit und Erbrechen ist Fieber eine häufige Begleiterscheinung der TBI.^{5, 42, 45} Bei vielen Patienten steigt die Temperatur zum Ende der Bestrahlung an und ist mit einem Kältegefühl verbunden. Innerhalb 24 Stunden nach Beendigung der TBI sollte die Temperatur allerdings wieder abfallen.⁴²

Auch eine Alopezie lässt sich nach TBI häufig beobachten. Meist tritt sie circa zwei Wochen nach Bestrahlungstherapie auf. Dieser Haarausfall ist komplett reversibel und nach etwa drei Monaten sind die Haare in der Regel nachgewachsen.^{42, 45}

Durch die Ganzkörperbestrahlung kann es auch zu Beeinträchtigungen der Parotis kommen. Diese kann für etwa zwei bis drei Tage anschwellen und den Geschmacksinn beeinträchtigen sowie für eine Trockenheit im Mund verantwortlich sein.^{5, 42, 45}

1.3.2 Chronische Toxizität, Langzeitfolgen, lebensbedrohliche Folgen

Um Folgen der Ganzkörperbestrahlung erkennen zu können, die nicht unmittelbar in zeitlichem Zusammenhang mit der Prozedur stehen, müssen Patienten über einen längeren Zeitraum nach Beendigung der Bestrahlung beobachtet werden. Diesen Nachsorgezeitraum nennt man im englischen Sprachraum Follow-Up.

In Studien werden die Patienten daher von wenigen Monaten bis hin zu mehreren Jahren in gewissen Zeitabständen regelmäßig untersucht.^{9-11, 17-20, 27, 35-37, 50, 54, 55}

Zu den komplexen Folgen der TBI zählen interstitielle Pneumonitis (IP), venöse okklusive Lebererkrankung (engl. veno-occlusive disease = VOD), Nephrotoxizität, Katarakt sowie endokrinologische Veränderungen der Wachstumshormone, Sexualhormone und der thyroidalen Funktion. Durch die Bestrahlung kann es auch zur Ausbildung sekundärer Malignome kommen.^{20, 24, 42, 45, 56, 57}

Die interstitielle Pneumonitis ist eine der gefürchteten Komplikationen, die in Zusammenhang mit der TBI auftreten können. Das Auftreten pulmonaler Probleme kann etwa einen Monat nach HSCT beginnen, Patienten können aber auch bis zu mehrere Monate später an einer IP erkranken.^{18, 22, 47, 58, 59}

Obwohl in mehreren Studien, so zum Beispiel von Ozsahin et al., Schneider et al., Barrett et al. und Sampath et al., gezeigt wurde, dass die Inzidenz der IP mit 10% bis 15% relativ gering ist, liegt die IP-assoziierte Mortalität dennoch zwischen 68% und 86%.^{18, 19, 48, 60}

Durch Kombination aus TBI und weiteren, vor allem medikamentösen Therapien vor bzw. unmittelbar nach HSCT wird eine genaue Differenzierung dessen, welche Maßnahme für die Lungentoxizität verantwortlich ist, schwierig.⁵⁵ Eine wichtige Rolle in Bezug auf die Entwicklung einer IP stellt die Art der TBI dar. Der Unterschied zwischen Einzeldosis gegenüber fraktionierter Bestrahlung sowie unterschiedliche Einzeldosis-Therapien bzw. fraktionierten Bestrahlungen mit unterschiedlichen Gesamtdosen ist Grundlage vieler Studien.^{9, 10, 18, 35, 50, 55} Auch die letztendlich auf die Lunge einwirkende Dosis, die durch

Abschirmung mit Hilfe von Lungenblöcken von der Gesamtdosis abweichen kann, stellt einen wesentlichen Risikofaktor dar.^{9, 18, 19, 35, 55, 61}

Bereits 1982 stellten Pino y Torres et al. in ihrer Studie fest, dass mit steigender einmaliger Lungendosis auch das Risiko für die Entwicklung einer IP steigt. Wurde diese Dosis allerdings fraktioniert, konnte das IP-Risiko signifikant gesenkt werden.⁵⁸

Schneider et al. untersuchten in ihrer Studie ebenfalls Patienten, die eine fraktionierte TBI erhielten. In sechs Fraktionen wurde an drei aufeinanderfolgenden Tagen mit zweimal 2 Gy bestrahlt, so dass eine Gesamtdosis von 12 Gy appliziert wurde. Ein Großteil des Patientenkollektivs erhielt eine intensitätsmodulierte Lungenbestrahlung von 11 Gy.¹⁹

Es zeigte sich, dass von den Patienten mit nicht reduzierter Lungendosis 22% an einer IP erkrankten. Die Mortalitätsrate in dieser Gruppe betrug 100%. Im Gegensatz dazu lag die IP-Inzidenz bei Patienten mit auf 11 Gy reduzierter Lungendosis bei 8,5%, die Mortalitätsrate war mit 6,6% deutlich geringer.¹⁹ Auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten gesehen war die Inzidenz der IP mit 10,9% relativ gering, die Gesamtmortalitätsrate der IP mit 85,7% dennoch sehr hoch. Nur etwa 1,6% der Patienten, die an einer IP litten, überlebten. Diese Patienten gehörten zur Gruppe, welche eine geringere Lungendosis erhielten.¹⁹

Im Gegensatz zu Schneider et al., die mit Hilfe von Intensitätsmodulation die Lungendosis reduzierten, wurden bei Della Volpe et al. die patienteneigenen Arme zum Abschirmen der Lunge genutzt. Die mediane Lungendosis betrug 9,4 Gy, wodurch das Patientenkollektiv in zwei Gruppen geteilt wurde.⁴⁷ Die erste Gruppe wurde mit einer Lungendosis von maximal 9,4 Gy bestrahlt, während die andere Gruppe mehr als 9,4 Gy Lungendosis erhielt.^{19, 47}

Untersucht worden sind die letalen pulmonalen Komplikationen (engl. lethal pulmonary complication = LPC) beider Gruppen. In der Gruppe mit maximal 9,4 Gy traten bei 3,8% der Patienten LPCs auf, bei jener über 9,4 Gy sogar 14,3%. Ein wesentlicher und signifikanter Unterschied in der Beobachtung von LPCs bestand zwischen autologer und allogener HSCT. Bei 5,9% der autolog transplantierten Patienten kam es zu LPCs. In der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten waren es hingegen 12,0%.⁴⁷

Auch in einer Studie von Gopal et al. wurden zwei Patientengruppen mit fraktionierter TBI verglichen. Gruppe A erhielt eine Gesamtdosis von 10,2 Gy ohne Abschirmung der Lunge, aufgeteilt auf drei Tage á 1,7 Gy zweimal täglich. Bei Gruppe B war die Gesamtdosis auf 12 Gy erhöht. Bestrahlt wurde einmal täglich mit 3 Gy an vier Tagen. Allerdings erhielten Patienten dieser Gruppe B eine Lungenabschirmung. Um eine Verzerrung durch mögliche Chemotherapien oder andere Medikationen zu verhindern, war die TBI die einzige unterschiedliche Komponente, alle anderen Therapie-Maßnahmen der Patienten waren identisch.⁵⁵

Die Patienten erhielten eine Testung der Lunge sowohl vor als auch im Rahmen des Nachsorgezeitraums nach Transplantation.⁵⁵

Untersucht wurden verschiedene Lungenfunktionsparameter wie die forcierte Vitalkapazität (engl. forced vital capacity = FVC), das forcierte expiratorische Volumen, auch Einsekundenkapazität genannt (engl. forced expiratory volume per second = FEV1), das innerhalb einer Sekunde ausgeatmet wird, die forcierte expiratorische Atemstromstärke zwischen 25% und 75% der ausgeatmeten Vitalkapazität (engl. forced expiratory flow = FEF25-75), die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (engl. diffusing capacity of the lung for carbon

monoxide = DLCO, auch engl. transfer factor of the lung for carbon monoxide = TLCO) sowie die totale Lungenkapazität (engl. total lung capacity = TLC). Auch wenn Änderungen dieser Parameter erkennbar waren, konnten diese dem Alter oder aber auch dem Geschlecht zugeschrieben werden.⁵⁵

Trotz unterschiedlicher Lungendosen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in pulmonalen Spätkomplikationen. Die Komplikationsfreiheit in Bezug auf die Lunge betrug in Gruppe A 80% und in Gruppe B 70%.⁵⁵

Auch das Gesamtüberleben war in beiden Therapie-Regimen ähnlich und somit nicht signifikant. Einziger signifikanter und therapierelevanter Unterschied bestand in der 3-Jahres-Rezidivfreiheit. Bei Gruppe A lag diese bei 31%, bei Gruppe B im Gegensatz dazu jedoch bei 82%.⁵⁵

Die Lungenfunktion in Form von FVC, FEV1, DLCO und TLC wurde in Studien von Chiang et al. und Chen et al. ebenfalls untersucht. Hier wurden die Lungenfunktionstestungen im Rahmen der Routine-Untersuchung vor HSCT durchgeführt.^{11, 59}

Chen et al. zeigten, dass abnorme Werte der Lungenfunktionsparameter kein Hinweis darauf gaben, ob Patienten eine IP im Verlauf entwickeln würden.⁵⁹

Bei Chiang et al. stellte sich heraus, dass abnorme Werte der FVC, die vor HSCT bereits bestanden, einen Risikofaktor für eine IP darstellten.¹¹

Insgesamt sollte somit auf eine Dosisreduktion der auf die Lunge einwirkende Strahlung geachtet werden.^{47, 60} Dies ist vor allem von Bedeutung bei Patienten, die eine kombinierte Ventilations-/Diffusionsstörung aufzeigen, erkennbar an veränderten FEV1- und DLCO-Werten. Durch Reduktion der Lungendosis kann hier die Mortalität, die durch pulmonale Probleme bedingt ist, gesenkt werden.³⁵

Um Ergebnisse der Lungenfunktionstestung einzelner Patienten besser vergleichen zu können, nutzten Jain et al. die vor TBI gemessene Lungenfunktionsparameter als Referenzwert für die nachfolgenden Messungen. So wurde die Lungenfunktion für jeden Patienten individualisiert und man erhielt methoden- bzw. institutionsunabhängige Grenzwerte.⁶² Mit diesem Vorgehen folgte man Gore et al., welche bereits 1996 Vergleiche der Messwerte nach HSCT mit denen vor Transplantation zogen.⁶³ Ebenso legten Jain et al. eine Referenz-Lungenfunktion unter 80% als Abnormalität fest. So zeigte sich bei 6,3% der Patienten die DLCO vor TBI bereits kleiner 80%. Als klinisch signifikant wurden Änderungen in der Lungenfunktion nach TBI in Abhängigkeit zum Referenzwert vor Ganzkörperbestrahlung von mehr als 10% angesehen. Die Lungenfunktion wurde nach erfolgter TBI nach 3, 5, 10 und 15 Jahren erneut bestimmt. Es zeigte sich, dass die DLCO bei 19,6%, 21,0%, 0,7% und 0,00% zu den jeweiligen Zeitpunkten unterhalb von 80% lag. Auch ließ sich sowohl nach 3 als auch nach 5 Jahren ein statistisch signifikanter Abfall der DLCO zum Referenzwert vor TBI feststellen. Nach 10 bzw. 15 Jahren konnte dieser nicht mehr belegt werden.⁶²

Auch auf die Nierenfunktion kann die Ganzkörperbestrahlung einen negativen Effekt haben.²⁰

Wie bei der Lungentoxizität ist auch hierbei nicht immer eindeutig zu sagen, ob die TBI alleine für den entstandenen Nierenschaden verantwortlich ist.^{49, 54,}

⁶⁴ So können zum Beispiel Chemotherapeutika, Antibiotika oder aber auch Medikamente zur Prophylaxe einer GvHD wie Cyclosporin A oder MTX einen nephrotoxischen Effekt zur Folge haben.⁶⁴

Um die Nierenfunktion zu überprüfen wird in der Regel das Serum-Kreatinin

gemessen, aber auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) kann mit Hilfe der Kreatinin-Clearance oder der Cockcroft-Gault-Formel bestimmt werden.^{17, 26, 49, 54, 65, 66}

Vor TBI und HSCT waren in der Regel bei allen Patienten sowohl das Serum-Kreatinin als auch die GFR normwertig.^{26, 49, 54, 65}

In Studien von Guinan et al. und Tarbell et al. wurden Kinder, die an ALL und/oder Neuroblastom (NB) erkrankt waren, in Bezug auf renale Schäden nach TBI und Chemotherapie untersucht. In beiden Veröffentlichungen entwickelten etwa 45% der Patienten eine renale Dysfunktion, häufig in Kombination mit einer Anämie. Sowohl bei Guinan et al. als auch bei Tarbell et al. wurden ALL-Patienten mit einer Gesamtdosis von bis zu 14 Gy und NB-Patienten mit 12 Gy fraktioniert bestrahlt. Die Fraktionierung erfolgte in beiden Studien identisch. Bei Patienten, die an einer ALL erkrankt waren, erfolgte entweder eine einmalige Bestrahlung mit 8,5 Gy oder aber die fraktionierte Bestrahlung für 12 Gy und 14 Gy. Hierbei wurden die Patienten, die eine Gesamtdosis von 12 Gy erhalten sollten, an drei aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich mit je 2 Gy bestrahlt. Bei Gesamtdosen von 14 Gy bestrahlte man an vier Tagen mit 1,75 Gy ebenfalls zweimal pro Tag. Zusätzlich zu 12 Gy und 14 Gy erhielten in der Studie von Tarbell et al. ALL-Patienten auch eine Gesamtdosis von 13 Gy. Hier erfolgte die Fraktionierung in sechs Einzelbestrahlungen á 2,16 Gy an drei Tagen zweimal täglich. Patienten mit einem NB und einer Gesamtdosis von 12 Gy wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich mit 2 Gy bestrahlt. Bei Tarbell et al. gab es für einen Patienten mit NB eine Ausnahme. Diesen bestrahlte man mit insgesamt 13 Gy, ebenfalls in sechs Fraktionen á 2,16 Gy an drei Tagen.^{49, 65}

Etwa fünf Monate nach TBI kam es bei nahezu allen Patienten zum Anstieg des Serum-Kreatinins. Zusätzlich zeigte die Kreatinin-Clearance bei allen daraufhin untersuchten Patienten pathologische Werte.^{49, 65}

Bei Lawton et al. wurden mehrheitlich Erwachsene mit Leukämien und Lymphomen analysiert. Die Therapie erfolgte hierbei mit einer fraktionierten 14 Gy TBI.⁵⁴

Es zeigte sich, dass renale Schäden nach etwa neun Monaten auftraten. Im Vergleich zu den pädiatrischen Patienten war die Inzidenz hier mit etwa 14% geringer. Verifiziert wurde die Nephrotoxizität auch hier vor allem mit einem Anstieg des Serum-Kreatinins und einem Abfall der GFR.⁵⁴

Da die Toxizität der TBI auf die Niere somit auch eine relevante Rolle spielt, wurde von Igaki et al. die Wirkung von Nierenblöcken untersucht.¹⁷

Alle Patienten erhielten während sechs Fraktionen an drei aufeinanderfolgenden Tagen 12 Gy Gesamtdosis. Durch individuell angepasste Nierenblöcke wurde die Dosis für die Nieren auf 7 bzw. 8 Gy reduziert.¹⁷

Renale Dysfunktion wurde auch hier mittels einer kontinuierlichen Erhöhung des Serum-Kreatinins erfasst. Dies war bei circa 13% der Patienten der Fall. All diese Patienten zählten zum Kollektiv, welches keine Nierenabschirmung erhalten hatte. Insgesamt betrug der dysfunktionsfreie Anteil in einem Zeitraum von zwei Jahren bei Patienten mit reduzierter Nierendosis 100%, bei denen ohne Abschirmung 78,5%. Die Gesamtüberlebensrate hingegen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.¹⁷

Somit konnte gezeigt werden, dass höhere Dosen, die auf die Niere einwirken, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für renale Dysfunktionen einhergehen. Eine reduzierte Nierendosis bedeutet dennoch keinen Nachteil im Gesamtüberleben.¹⁷

Neben Lungen- und Nierenschädigungen kann auch die Leber durch die Konditionierungstherapie negativ beeinflusst werden.^{16, 20, 24, 43, 56, 57, 67}

Die venöse okklusive Lebererkrankung ist auch als sinusoidal obstruction syndrome (SOS) bekannt.^{67, 68}

Eine VOD kann unmittelbar innerhalb der ersten Tage aber auch wenige Wochen nach stattgefundener HSCT auftreten. Daher zählt sie zu den früh auftretenden, lebensbedrohlichen Nebenwirkungen bei TBI.^{16, 42, 57, 67, 69-72}

Die Inzidenz der VOD ist ähnlich wie die der IP abhängig auch vom Design der verschiedenen Studien. Sie variiert zwischen 5% und 20% und kann sogar bis auf 30% ansteigen.^{16, 39, 43, 69, 70, 72-76} Die Letalität wird in Studien zwischen 50% und 70% angegeben.^{43, 69, 70, 75}

Bereits Mitte der 1980er Jahre wurden Kriterien zur Diagnose einer VOD aufgestellt. Man unterteilte diese in klinische und histologische Kriterien.^{70, 73}

So kann auch heute noch die Diagnose einer VOD klinisch gestellt werden, wenn bei betroffenen Patienten ein Ikterus, eine Hepatomegalie mit Schmerzen im oberen rechten abdominellen Quadranten und Aszites mit oder ohne Gewichtszunahme auftreten. Zwei der drei aufgezählten Pathologien müssen innerhalb von 30 Tagen nach Transplantation beschrieben werden, um die Diagnose VOD stellen zu können.⁷³ Histologische Proben wurden durch spätere Leberbiopsien oder während Autopsien gewonnen.^{70, 73, 74}

Neben Hepatomegalie, Aszites und Gewichtszunahme setzten Jones et al. ihren Schwerpunkt auch auf die Hyperbilirubinämie, um eine Leberfunktionsstörung hervorzuheben.⁷⁰

In Studien der darauf folgenden Jahre bis in die 2000er wurden die von McDonald et al. zusammengefassten und von Jones et al. modifizierten Diagnose-Kriterien häufig angewandt.^{69, 71, 74, 75}

Es stellte sich heraus, dass Faktoren, die die Entstehung einer VOD triggern, bereits vor HSCT bestehen können. So tragen beispielsweise vor HSCT erhöhte Enzymwerte wie die der Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT) und Alkalische Phosphatase (AP) ebenso wie in der Vorgeschichte bestehende Lebererkrankungen signifikant zur Bildung einer VOD bei.^{70, 72-75} Die Intensivierung des Chemotherapie-Regimes stellt ebenfalls einen Risikofaktor für die VOD dar.^{16, 39, 69, 72, 75, 77} Auch lässt sich erkennen, dass Medikamente wie Antibiotika, Antimykotika oder Virostatika einen negativen Effekt auf die Entstehung einer VOD haben.⁷² Verschiedene Studien zeigen jedoch auch, dass weder die Art der HSCT noch die angewandte Technik der TBI einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer VOD haben.^{16, 39, 43, 75}

Nicht zu unterschätzen ist auch die Wirkung der Ganzkörperbestrahlung auf die Linse des Auges. Die TBI kann so zur Entstehung eines Katarakts beitragen.^{20, 42, 45, 56, 57} Diese Spätfolge tritt häufig erst einige Jahre nach erfolgter Behandlung auf.^{5, 23, 43, 78}

Der wesentliche und auch unabhängige Faktor, der zur Entwicklung eines Katarakts beiträgt, ist die Dosisrate.^{16, 43} Eine wichtige Rolle spielt auch die Fraktionierung. Im Vergleich zur Einzeldosis besteht bei fraktionierter TBI ein deutlich niedrigeres Risiko an einem Katarakt als Folge zu erkranken.^{23, 37, 38, 78} Keine signifikante Bedeutung zur Entstehung eines Katarakts wird dagegen Alter, Geschlecht und Art der HSCT zugeschrieben.^{23, 36}

Bei Patienten, die eine allogene HSCT erhalten, kann auch die bereits erwähnte GvHD auftreten. Hierbei handelt es sich um ein akutes oder chronisches Krankheitsbild, welches eine typische Komplikation nach HSCT darstellt. Unter akuter GvHD versteht man zum einen die Reaktion, die innerhalb von einhundert Tagen nach HSCT auftritt. Diese wird nach dem National Institute of Health (NIH) auch als klassische akute GvHD bezeichnet. Daneben existiert die persistierende, rezidivierende oder spät-einsetzende akute GvHD, die auch noch nach hundert Tagen eintreten kann. Dem gegenüber wiederum steht die chronische GvHD ohne jeglichen zeitlichen Rahmen. Hier unterscheidet das NIH zwischen klassischer chronischer und übergreifender GvHD. Erstere tritt alleinig auf, wobei bei der übergreifenden GvHD eine Kombination mit einer akuten GvHD besteht.⁷⁹

Unter akuter GvHD versteht man vor allem Manifestationen der Haut, die sich als Erythem vor allem der Handflächen und Fußsohlen präsentieren. Auch der Gastrointestinaltrakt kann befallen sein; dies äußert sich mit Symptomen wie Nausea, Erbrechen, Diarrhoen und abdominellen Schmerzen. Zusätzlich sind auch ein Befall der Leber mit Anstieg der AP und des Bilirubins möglich.⁸⁰ Die akute GvHD kann je nach Schweregrad der Ausprägung lebensbedrohliche Ausmaße annehmen.⁸¹

Die chronische GvHD hingegen verläuft ähnlich den autoimmunen Krankheitsbildern.^{80, 81} Sie kann sich im Grunde durch Befall jeglicher Organe äußern, so zum Beispiel durch Sklerodermie oder Poikilodermie der Haut, Bronchiolitis obliterans der Lunge sowie Strikturen oder Stenosen des Ösophagus.^{67, 79, 81} Ein typischerweise oft befallenes Organ ist das Auge.^{79, 80, 82, 83} Auch gibt es Symptome, die sowohl bei einer akuten als auch bei einer chronischen GvHD auftreten können. Hierzu zählen die bereits genannten gastrointestinalen Beschwerden und eben auch Erhöhungen von Leberparametern wie ALAT, ASAT, AP und Bilirubin.⁷⁹

Zur Diagnose einer chronischen GvHD ist wichtig, dass das befallene Organsystem anhand der Symptomatik genau zu lokalisieren ist. Ist dies jedoch nicht möglich, so kann unter Zuhilfenahme weiterer Diagnostik wie beispielsweise Biopsien der Lunge, Labortestungen oder auch spezielle radiologische Verfahren die Diagnose gesichert werden.^{79, 82}

Eine GvHD wird durch eine Immunreaktion von T-Zellen, die der Patient über die HSCT mit den Stammzellen empfängt, ausgelöst. Daher erhalten viele Patienten als Prophylaxe oder aber auch zur Therapie bei Befall mehrerer Organe in der Regel Immunmodulatoren wie MTX, Mycophenolat, Cyclosporin A, Corticosteroide (CS) oder aber Antikörper.^{16, 20, 43, 67, 80, 82-85} Wenn möglich ist eine lokale einer systemischen Anwendung vorzuziehen.^{80, 82, 83}

Die Inzidenz der GvHD liegt in verschiedenen Studien zwischen 45% bis 80%, darunter fallen sowohl die akute als auch die chronische Form sowie verschieden gradige Ausprägungen.^{80, 82-84}

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Dissertationsschrift ist die retrospektive Analyse der Organfunktion von Lunge, Niere und Leber bei Patienten, die in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim eine Ganzkörperbestrahlung im Rahmen der Konditionierung als Vorbereitung auf eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhielten.

In die Auswertung wurden 46 Patienten einbezogen, die zwischen den Jahren

2011 und 2015 eine TBI mit anschließender HSCT erhielten. Zum einen wurde das Gesamtkollektiv bestehend aus allen 46 Patienten untersucht, zum anderen allerdings auch zwei Subgruppen. Die erste Kleingruppe setzte sich aus zwölf Patienten mit der Diagnose AML in erster kompletter Remission (engl. complete remission = CR, erste CR = CR(1)) und insgesamt einer Bestrahlung von 8 Gy zusammen, das zweite Kleinkollektiv bestand aus insgesamt sechs autolog transplantierten Patienten.

Es wird erwartet, dass die neuartige, in der Universitätsmedizin Mannheim entwickelte, bogenbasierte Bestrahlungstechnik bei TBI keinen Nachteil gegenüber herkömmlichen Methoden bezüglich der Funktion von Risikoorganen aufweist. Hierzu wurden die Funktionen von Risikoorganen zu definierten Zeitpunkten innerhalb eines Jahres nach Therapie ausgewertet und mit der Literatur verglichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Dissertationsschrift wurden Daten von 46 Patienten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim erhoben.

In Kooperation mit der Station für Stammzelltransplantation und Leukämietherapie unter der ärztlichen Leitung von Herrn Privatdozent Dr. med. Stefan Klein der III. Medizinischen Klinik für Hämatologie und Internistische Onkologie der Universitätsmedizin Mannheim (III. Med.) erhielten diese 46 Patienten eine Ganzkörperbestrahlung als Teil der Konditionierung zur Vorbereitung auf eine Stammzelltransplantation.

Die Bestrahlung der Patienten mittels TBI fand zwischen den Jahren 2011 und 2015 in Mannheim statt.

Das Spektrum der Grunderkrankungen der Patienten reichte von den akuten Leukämien ALL und AML bis zur chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML). Auch Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS), Mantelzell-lymphom (MZL), welches zu den NHLs zählt, oder einem Morbus Hodgkin (M. Hodgkin) erhielten in der UMM im Zeitraum von 4 Jahren eine Chemotherapie mit ergänzender TBI zur Vorbereitung auf eine HSCT.

Die Gesamtdosen, die die Patienten im Rahmen der TBI erhielten, variierten je nach Grunderkrankung und gesundheitlicher Verfassung zwischen 2 Gy und 12 Gy. Die Bestrahlung wurde mittels Fraktionen à 2 Gy durchgeführt, wobei das Maximum eine Tagesdosis von 4 Gy nicht überschreiten sollte. Der Abstand zwischen den einzelnen Fraktionen eines Tages betrug sieben Stunden. Da die einzelnen Fraktionen an aufeinander folgenden Tagen verabreicht wurden, lag die Dauer der TBI zwischen einem und drei Tagen.

Bei der verwendeten Chemotherapie ließen sich zwei große Gruppen unterscheiden. Zum einen spricht man dabei von einer myeloablativen Konditionierung (engl. myeloablative conditioning = MAC), zum anderen auch von einer intensitätsreduzierten Konditionierung (engl. reduced intensity conditioning = RIC).

Das Prinzip der MAC wurde in Kombination mit höhergradigen TBI-Dosen wie 8 Gy, 10 Gy und 12 Gy für die Konditionierung von Patienten genutzt, die im Anschluss eine allogene HSCT erhielten. Auch bei Patienten, die mittels einer autologen HSCT therapiert wurden, wurde das MAC-Regime angewandt. Im Gegensatz dazu verwendete man die RIC bei Patienten, die mit einer geringeren Strahlendosis von 2 Gy oder 4 Gy therapiert werden sollten.

Die interdisziplinär therapierten Patienten wurden in der Zeit nach Bestrahlung und HSCT regelmäßig zu Kontrollen in die UMM einbestellt.

Zu den zahlreichen Nachuntersuchungen der III. Med. kamen für die Patienten im ersten Jahr nach TBI zusätzlich noch vierteljährliche Vorstellungen in der Strahlentherapie.

In Anlehnung an diese Vorstellungen in der Strahlentherapie wurden insgesamt vier Zeitpunkte festgelegt. Die zu diesen Terminen erfolgten Laborkontrollen und Lungenfunktionsprüfungen wurden für die Auswertung der Daten genutzt. Als Referenz wählte man einen Zeitpunkt vor TBI, den man mit T1 bezeichnete. Dem gegenüber standen den strahlentherapeutischen Nachsorgen zum Vorbild T2, T3 und T4 für Zeitpunkte der Nachuntersuchung etwa drei Monate, sechs

Monate und zwölf Monate nach erfolgter TBI.

Der Nachsorgezeitraum des einzelnen Patienten in Bezug auf diese Dissertationsschrift wurde auf ein Jahr nach TBI festgelegt. Auch definierte man einen Stichtag, über den hinaus keine Patienteninformationen gesammelt wurden. So kam es, dass bei einigen Patienten der jeweilige Nachsorgezeitraum unterhalb eines Jahres lag.

Zu den Nachuntersuchungen beider Kliniken zählten regelmäßige Laborkontrollen, in denen vor allem in Bezug auf Nebenwirkungen der Strahlentherapie die Nieren- und Leberfunktionsparameter wesentlich waren. Für die Nierenfunktion war der Laborparameter Serum-Kreatinin relevant, die Transaminasen ALAT und ASAT nutzte man für die Funktion der Leber. Um auch die Lungenfunktion beurteilen zu können, wurden in der I. Medizinischen Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie der Universitätsmedizin Mannheim (I. Med.) Bodyplethysmographien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Funktionsprüfung standen für Auswertungen zur Verfügung. In gemeinsamer Absprache mit der I. Med., insbesondere Herrn Privatdozent Dr. med. Frederik Trinkmann, wählte man die DLCO als entscheidenden Parameter der Lungenfunktion.

Neben Analysen der gesamten Patientengruppe, bestehend aus allen 46 Patienten, wurden auch Berechnungen für zwei weitere, differenzierte Gruppen angestellt. Eine Gruppe enthielt alle autolog transplantierten Patienten, insgesamt sechs an der Zahl, die andere setzt sich aus Patienten, die an einer AML erkrankt waren, sich in CR (1) befanden und mit 8 Gy bestrahlt wurden, zusammen. Diese Gruppe bestand aus zwölf Patienten.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerhebung

Grundlage für die Datenerhebung stellten das strahlentherapeutische Computer-Programm MOSAIQ® Radiation Oncology der Firma Elekta AB (Stockholm, Schweden), Messergebnisse in Excel-Tabellen der Microsoft Corporation, die von Medizinphysikern der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie durch Messungen am Patienten vor und während der TBI erstellt wurden, der klinikinterne Laborwerte-Server des Intranets sowie die teilweise handschriftlich geführten Patientenakten der III. Med. dar.

In der Klinik für Strahlentherapie wurden mit Hilfe des MOSAIQ® Patienteneigenschaften wie Alter, Geschlecht und Grunderkrankung erhoben. Ebenso lieferte MOSAIQ® Informationen über TBI-Regime sowie mögliche Vorbestrahlungen und deren Lokalisation. Auch der Bestrahlungsvorgang selbst wurde über MOSAIQ® gesteuert.

Messbare physikalische Parameter wie die Lungendosis, die vom LINAC mögliche zu bestrahlende Feldgröße, Monitoreinheiten (engl. monitor units = MUs) und Dosisrate der Patientenmitte und der Lunge bei unterschiedlicher Dosisleistung am LINAC von 485 MUs/Minute und 600 MUs/Minute wurden in Excel-Tabellen der Medizinphysik zur Verfügung gestellt. Die 600 MUs/min stellen die maximale Dosisleistung der benutzten Linearbeschleuniger dar. Als eine mittlere Dosisleistung kann 485 MUs/min angesehen werden.

Daten zur HSCT wie deren Spenderform, Status vor und ein Jahr nach HSCT, Ein-Jahres-Überleben sowie Todesursache, Informationen zur Chemotherapie und GvHD inklusive Prophylaxe ebenso wie Auswertungen der Lungenfunktionstestung wurden anhand der Patientenakten der III. Med. recherchiert. Die

III. Med. stellte zusätzlich eine Excel-Tabelle mit patienten- und therapielevanten Informationen zur Verfügung, aus welcher ebenfalls viel Material verglichen und genutzt wurde.

Aus diesen unterschiedlichen Quellen wurde eine Vielzahl von Daten erhoben und in einer umfangreichen Tabelle mit Hilfe des Programms Excel der Firma Microsoft (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA; Version 2016) zusammengefasst. Die Menge der Informationen wurde anschließend auf Relevanz geprüft und nach den vorherigen Maßgaben reduziert.

2.2.2 Statistik

In Kooperation und nach Beratung mit Frau Dr. Svetlana Hetjens, Diplom-Mathematikerin am Institut für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, wurden die gesammelten Daten statistisch ausgewertet.

Hierfür wurde das Statistik-Programm SAS (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) in der Version 9.3 verwendet.

Für die Interpretation der Patienteneigenschaften wie Alter, Geschlecht, Lungendosis sowie weitere wesentliche strahlentherapeutische, onkologische und physikalische Parameter wurden neben Mittelwert, Median, Minimum, Maximum und Standardabweichung auch weitere statistische Maßzahlen wie absolute und relative Häufigkeiten berechnet.

Statistische Zusammenhänge verschiedener Variablen wurden mittels Korrelation nach Pearson sowie Chi-Quadrat- und Fisher's Exact-Test errechnet. Anhand des t-Tests analysierte man bei zwei und mit ANOVA bei mehreren Variablen die Varianz der Mittelwerte.

Überlebenszeitkurven und -analysen wurden unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test für statistische Signifikanz ausgearbeitet.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Somit gilt ein p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vorbemerkung

Wie bereits in 2.1 Patientenkollektiv erwähnt, wurden neben der gesamten Kohorte aus 46 Patienten auch zwei kleinere Untergruppen untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser drei Gruppen nacheinander präsentiert.

3.2 Gesamtes Kollektiv bestehend aus 46 Patienten

Der Nachsorgezeitraum aller 46 Patienten bis zum festgelegten Stichtag bzw. zum Todestag betrug durchschnittlich 17,2 Monate mit einer Standardabweichung von 14,7 Monaten. Die Nachbeobachtungszeit reichte von 0,3 Monaten als Minimum bis zu maximal 53,4 Monaten. Der Median betrug 14,6 Monate.

3.2.1 Charakteristik des gesamten untersuchten Kollektivs

Unter den 46 untersuchten Patienten waren knapp zwei Drittel des Kollektivs männlich. So wurden 29 (63,4%) Männer und 17 (37,0%) Frauen in der UMM aufgrund ihrer Grunderkrankung bestrahlt. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 51,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 11,1 Jahren, im Median waren es 55 Jahre. Die Altersspanne reichte von 22 Jahren beim jüngsten bis zu 67 Jahren beim ältesten Patienten. Alle Altersgruppen wurden für die weiteren Analysen mit einbezogen.

Die Ursache der HSCT mit vorausgehender TBI der 46 Patienten konnte auf sechs verschiedene Grunderkrankungen zurückgeführt werden. So litten 27 Patienten (58,7%) an einer AML, vier der Patienten (8,7%) waren an ALL erkrankt. Ein MDS war Ursache bei sieben Patienten (15,2%). Bei sechs weiteren Patienten (13,0%) konnte ein MZL nachgewiesen werden. Ein Patient (2,2%) erhielt die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms. Bei ebenfalls einem einzigen Patienten (2,2%) wurde eine CMML diagnostiziert.

Die Mehrheit der Stammzellspenden erfolgte allogene. 40 Patienten (87,0%) erhielten Stammzellen von Fremd-Spendern. Somit therapierte man nur sechs Patienten (13,0%) mit einer autologen HSCT.

Die beiden Chemotherapie-Regime waren wie folgt auf die 46 Personen verteilt: 39 der Patienten (84,8%) und somit die Mehrheit erhielten eine MAC. Die übrigen sieben Patienten (15,2%) wurden mit einer RIC vorbereitet.

Neben der Chemotherapie erhielten beinahe alle allogene transplantierten Patienten eine Prophylaxe zur Vermeidung einer GvHD. Lediglich die sechs autolog (13,0%) und ein allogene transplantierte Patient (2,2%) erhielten diese Prophylaxe nicht. 20 Patienten (43,5%) bekamen eine Medikamenten-Kombination aus CyA und MTX. Ein Weiterer (2,2%) wurde mit CyA, Mycophenolat Mofetil (MMF) und CS vorbereitet. CyA plus MMF wurde zwölf Patienten (26,1%) verabreicht. Sechs weitere Patienten (13,0%) nahmen CyA, MMF und CP ein.

Bei 25 Patienten (62,5%) von den insgesamt 40 allogene transplantierten Patienten des Gesamtkollektivs trat keine GvHD auf, wohingegen 15 (37,5%) an einer GvHD erkrankten. Von diesen 15 Patienten mit GvHD trat diese bei 14 (93,3%) innerhalb von einhundert Tagen auf. Mittels des Fisher's Exact-Test

wurde die statistische Signifikanz zwischen der medikamentösen GvHD-Prophylaxe und dem Auftreten einer GvHD betrachtet. Diese konnte mit einem p-Wert deutlich unter 0,05 nachgewiesen werden.

Nach erfolgter Chemotherapie wurden die 46 Patienten mit unterschiedlichen Gesamtdosen während der TBI bestrahlt. Vier Patienten (8,7%) erhielten insgesamt 2 Gy. Mit 4 Gy wurden drei (6,5%) der 46 Patienten bestrahlt. Bei mehr als der Hälfte, nämlich 26 Personen (56,5%), waren 8 Gy Gesamtdosis das Ziel. Fünf Patienten (10,9%) bestrahlte man mit 10 Gy, acht (17,4%) weitere mit der Höchstdosis von 12 Gy.

In den zur Verfügung stehenden Daten der III. Med. wurde bei 25 Patienten ein Komorbiditätsscore mit insgesamt einem Durchschnittswert von einem Punkt erhoben. Ein höherer Score hat die Verwendung einer niedrigen Bestrahlungsdosis zur Folge; der durchschnittliche, von drei Patienten erhobene, Punktwert lag bei drei Punkten in der Patientengruppe mit 2 Gy und 4 Gy. Bei 22 Patienten mit TBI-Dosen von 8 Gy, 10 Gy und 12 Gy war der Durchschnittsscore ein Punkt.

Neben der aktuellen, für diese Dissertation relevante Bestrahlung und deren weitere strahlentherapeutischen Eigenschaften wurden ebenfalls Informationen möglicher früherer Bestrahlungen erhoben. So waren lediglich vier der 46 Patienten (8,7%) bereits zu einem Zeitpunkt vor aktueller Therapie in strahlentherapeutischer und radioonkologischer Behandlung. Bei zwei der bereits bestrahlten Patienten (50,0%) wurde eine Ganzhirn-Bestrahlung mit 24 Gy durchgeführt. Ein Patient erhielt eine Bestrahlung des Ganzhirns plus Mediastinum von jeweils 24 Gy, bei einem weiteren wurde das Mediastinum plus Hals und supraclaviculär mit 30 Gy bestrahlt.

Diese beschriebenen Patienten-Charakteristika werden in Tabelle 3.2.1-1 dargestellt.

	Anzahl	Prozent (%)
Geschlecht		
weiblich	17	37,0
männlich	29	63,0
Alter bei TBI in Jahre		
Minimum	22	
Median	55	
Mittelwert	51,4	
Maximum	67	
Grunderkrankung		
AML	27	58,7
ALL	4	8,7
MDS	7	15,2
MZL	6	13,0
Hodgkin-Lymphom	1	2,2
CMML	1	2,2

Spenderform		
allogen	40	87,0
autolog	6	13,0
Chemotherapie		
MAC	39	84,8
RIC	7	15,2
GvHD-Prophylaxe		
keine	1	2,2
CyA + MTX	20	43,5
CyA + MMF + CS	1	2,2
CyA + MMF	12	26,1
CyA + CP	6	13,0
autolog	6	13,0
GvHD-Auftreten bei allogener HSCT (40 Patienten)		
nein	25	62,5
ja	15	37,5
TBI-Dosis		
2 Gy	4	8,7
4 Gy	3	6,5
8 Gy	26	56,5
10 Gy	5	10,9
12 Gy	8	17,4
Vorbestrahlung		
nein	42	91,3
ja	4	8,7
Lokalisation Vorbestrahlung		
Ganzhirn 24 Gy	2	50,0
Ganzhirn und Me- diastinum 24 Gy	1	25,0
Mediastinum, Hals und supraclaviculär 30 Gy	1	25,0
Feldgröße		
10 x 40 cm ²	31	67,4
40 x 40 cm ²	15	32,6

Tabelle 3.2.1-1 Charakteristika des gesamten Kollektivs

Vor HSCT wurde der Status der Erkrankung bei den einzelnen Patienten erhoben. Insgesamt befanden sich 26 Patienten (56,5%) in CR (1). Sieben Patienten (15,2%) litten zum Zeitpunkt der HSCT an einem Rezidiv. Im Status ei-

ner fortgeschrittenen Erkrankung befanden sich elf Patienten (23,9%). Von zwei Patienten (4,4%) fehlte eine Angabe zum Erkrankungsstatus vor Therapiebeginn.

Auch das Ein-Jahres-Überleben wurde erhoben. Insgesamt waren 25 der 34 Patienten (73,5%), die ein Jahr nachbeobachtet wurden, nach einem Jahr am Leben. Neun Patienten (26,5%) starben während des ersten Jahres nach HSCT. Bei zwölf Patienten betrug die Beobachtungszeit von HSCT bis zum Stichtag kein Jahr.

Der Status der Patienten, die ein Jahr nach HSCT am Leben waren, kann in Bezug auf den Krankheitsverlauf weiter aufgeteilt werden. Von den 25 Patienten mit einem Jahr Nachbeobachtungszeit befanden sich 17 Patienten (68,0%) in CR. Bei weiteren zwei Patienten (8,0%) konnte eine partielle Remission (engl. partial remission = PR) nachgewiesen werden. An einem Rezidiv innerhalb des ersten Jahres erkrankten drei Patienten (12,0%). Bei drei weiteren Patienten (12,0%) fehlten die Angaben zum Status. Die neun innerhalb des ersten Jahres nach HSCT verstorbenen Patienten wurden ebenso wie die zwölf Patienten, bei denen bei Erhebung der Daten kein Jahr nach HSCT vergangen war, aus der Berechnung ausgeschlossen.

Bei der zugrundeliegenden Todesursache wurde zwischen pulmonal und nicht-pulmonal unterschieden. Innerhalb des untersuchten Zeitraums erlagen neun von insgesamt 23 verstorbenen Patienten (39,1%) pulmonalen Komplikationen. 14 weitere Patienten (60,9%) verstarben an nicht-pulmonalen Ursachen.

In der nachfolgenden Tabelle 3.2.1-2 werden Erkrankungsstatus, Ein-Jahres-Überleben sowie Todesursache veranschaulicht.

	Anzahl	Prozent (%)
Status vor HSCT		
CR (1)	26	56,5
Rezidiv	7	15,2
fortg. Erkrankung	11	23,9
keine Angaben	2	4,4
Ein-Jahres-Überleben		
am Leben	25	73,5
verstorben	9	26,5
kein Jahr Nachbeobachtung	12	-
Status ein Jahr nach HSCT		
CR	17	68,0
PR	2	8,0
Rezidiv	3	12,0
keine Angaben	3	12,0
verstorben	9	-
kein Jahr Nachbeobachtung	12	-

Todesursache (am Stichtag)		
pulmonal	9	39,1
nicht-pulmonal	14	60,9

Tabelle 3.2.1-2 Erkrankungsstatus, Ein-Jahres-Überleben und Todesursache des gesamten Kollektivs

3.2.2 Strahlentherapeutische Eigenschaften des gesamten Kollektivs

Neben der Gesamtdosis bei TBI wurde vor allem die Lungenstrahlungsdosis betrachtet. Im Durchschnitt betrug diese 8,53 Gy. Der Median lag bei 9,04 Gy. Die Patienten erhielten im Minimum eine Bestrahlung der Lungen von 2,44 Gy. Das Maximum der Lungendosis war mit 9,81 Gy bestimmt worden, die Standardabweichung wurde mit 1,58 Gy angegeben. Bei vier der bestrahlten Patienten war keine Lungendosis aufzufinden. Daher wurden für die Berechnungen nur Lungendosen von 42 der insgesamt 46 Patienten verwendet.

Die Körperdicke im Liegen auf dem Bestrahlungstisch wurde genutzt, um die Patientenmitte zu berechnen. Im Durchschnitt lag die Körperdicke der 46 Patienten bei 22,0 cm mit einer Standardabweichung von 3,7 cm. Der dünnste Körper war 16,0 cm dick, wohingegen das Maximum bei 37,0 cm lag. Der Median wurde mit 22,0 cm erhoben.

Um das Maß der Strahlenleistung des LINAC darzustellen, waren bei allen 46 Patienten die MUs in Abhängigkeit der Körperdicke in Tabellen der Medizinphysik erhoben worden. Im Durchschnitt betrugen diese 4655 MUs, reichend von einem Minimum von 2078 MUs bis zu einem Maximum von 6819 MUs. Der Median war 5700 MUs.

Die Dosisrate wurde sowohl für die Patientenmitte als auch für die Lunge berechnet. Dabei wurden zwei unterschiedliche Dosisleistungen am LINAC betrachtet, zum einen angenommene 485 MUs/min als durchschnittliche Dosisleistung eines bereits genutzten LINAC und zum anderen angenommene 600 MUs/min als maximale Dosisleistung eines neuen LINAC.

Bei 485 MUs/min betrug die Dosisrate in der Patientenmitte im Mittelwert 1,02 Gy/min mit einer Standardabweichung von 0,03 Gy/min (Minimum 0,96 Gy/min, Median 1,02 Gy/min, Maximum 1,08 Gy/min). Bei einer Dosisrate von 600 MUs/min lag man durchschnittlich bei 1,27 Gy/min, berechnete Standardabweichung 0,03 Gy/min (Minimum 1,18 Gy/min, Median 1,29 Gy/min, Maximum 1,33 Gy/min).

Für die Lunge kam man bei 485 MUs/min auf eine Dosisrate mit einem Mittelwert von 1,18 Gy/min, die Standardabweichung berechnete man mit 0,03 Gy/min (Minimum 1,11 Gy/min, Median 1,18 Gy/min, Maximum 1,24 Gy/min). Bei einer Leistung des LINAC von 600 MUs/min betrug die Dosisrate in der Lunge durchschnittlich 1,46 Gy/min (Minimum 1,37 Gy/min, Median 1,46 Gy/min, Maximum 1,53 Gy/min). Bei der Standardabweichung wurden 0,04 Gy/min angegeben.

Bei dem Patienten mit einer Körperdicke von 37 cm konnte keine Dosisrate ermittelt werden.

Diese strahlentherapeutischen Eigenschaften werden in Tabelle 3.2.2-1 zusammengefasst.

	Lungendosis [Gy]	Körperdicke [cm]	Dosisrate [Gy/min]			
			Patientenmitte		Lunge	
			LINAC 485 [MUs/min]	LINAC 600 [MUs/min]	LINAC 485 [MUs/min]	LINAC 600 [MUs/min]
Anzahl Pa- tienten	42	46	45	45	45	45
Minimum	2,44	16,0	0,96	1,18	1,11	1,37
Median	9,04	22,0	1,02	1,29	1,18	1,46
Mittelwert	8,53	22,0	1,02	1,27	1,18	1,46
Maximum	9,81	37,0	1,08	1,33	1,24	1,53
Standard- abweichung	1,58	3,7	0,03	0,03	0,03	0,04

Tabelle 3.2.2-1 Strahlentherapeutische Eigenschaften des gesamten Kollektivs

Neben der Strahlendosis bzw. Dosisleistung am LINAC lässt sich auch die Größe des bestrahlten Feldes durch diesen unterscheiden. So wurden die ersten 31 Patienten (67,4%) in einem Feld von 10 x 40 cm² bestrahlt. Nachdem das Feld auf 40 x 40 cm² vergrößert wurde, erhielten 15 weitere Patienten (32,6%) eine TBI (siehe hierfür Tabelle 3.2.1-1).

3.2.3 Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung des gesamten Kollektivs

Für die Beurteilung der Lungenfunktion diente in dieser Untersuchung die DLCO. Die Ist-Funktion des einzelnen Patienten wurde als Prozentsatz des Soll-Wertes angegeben, der für jeden Patienten individuell berechnet wurde. In Tabelle 3.2.3-1 werden die statistischen Maßzahlen für die vier Messpunkte dargestellt. Man errechnete vor Beginn der TBI einen Mittelwert der DLCO von 72,6% mit einer Standardabweichung von 15,9%. Der Median war mit 72,7% beinahe identisch zum Mittelwert. Minimum und Maximum reichten von 40,7% bis 105,0%. Die Mittelwerte zu T2, T3 und T4 lagen mit 62,1% (Standardabweichung 15,6%), 66,1% (Standardabweichung 18,8%) und 67,8% (Standardabweichung 9,8%) nahe beieinander. Die Spannweite der gemessenen DLCO an T2 erstreckte sich von 34,4% bis 91,1% (Median 60,5%), an T3 von 42,8% bis 124,1% (Median 64,6%) und an T4 von 48,6% bis 88,7% (Median 66,0%).

Als Grenzwert für eine normale Lungenfunktion wurde eine DLCO von 80% angenommen. Werte kleiner 80% entsprachen einer nicht normwertigen pulmonalen Funktion. Vor TBI wurde eine solche Einschränkung bei 29 Patienten (69,1%) festgestellt. Insgesamt war allerdings nur von 42 Patienten ein Ergeb-

nis der Lungenfunktion vorhanden. Zum Zeitpunkt T2 hatten 25 von 31 Patienten (80,7%) eine verminderte DLCO. Ein halbes Jahr nach TBI war bei 20 von 23 Patienten (87,0%) die Lungenfunktion in Bezug auf die DLCO eingeschränkt. Auch ein Jahr nach erfolgter Bestrahlung wurden immer noch 17 von 19 Patienten (89,5%) mit einer DLCO kleiner 80% gesehen.

DLCO zum Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard-Abweichung	DLCO < 80% Anzahl (%)
T1	42	40,7	72,7	72,6	105,0	15,9	29 (69,1)
T2	31	34,4	60,5	62,1	91,1	15,6	25 (80,7)
T3	23	42,8	64,6	66,1	124,1	18,8	20 (87,0)
T4	19	48,6	66,0	67,8	88,7	9,8	17 (89,5)

Tabelle 3.2.3-1 DLCO in % des gesamten Kollektivs

Um zu überprüfen, ob eine DLCO kleiner 80% abhängig von der verwendeten TBI-Dosis ist, nutzte man den Chi-Quadrat- plus den Fisher's Exact-Test. Es konnte gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt T2 mit einem p-Wert von $p=0,3643$ keine Abhängigkeit zwischen der gewählten Bestrahlungsdosis und einer DLCO kleiner 80% bestand. Die zwei Patienten, die mit 2 Gy bestrahlt wurden, zeigten verminderte Messwerte der DLCO unter 80%. Bei den beiden Patienten mit einer Bestrahlungsdosis von 4 Gy war die DLCO bei einem Patienten kleiner 80%, beim anderen normwertig (je 50%). Mit 73,7% zeigte die Mehrheit der 19, nämlich 14 mit 8 Gy bestrahlten Patienten eine DLCO kleiner 80%; bei den restlichen fünf der 19 Patienten (26,32%) war die DLCO über 80%. Bei einem Patienten mit 10 Gy und sieben Patienten mit 12 Gy Bestrahlung wiesen alle (je 100%) eine DLCO kleiner 80% auf.

Auch an T3 konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Gesamtdosis und einer DLCO kleiner 80% nachgewiesen werden. Hier betrug der p-Wert $p=0,3676$. Mit einer verminderten DLCO kleiner 80% wurde der Patient (100,0%), der eine Bestrahlungsdosis von 2 Gy erhielt, erfasst. Wie zum Zeitpunkt T2 auch, zeigten die beiden Patienten der 4 Gy Bestrahlung je eine verminderte und eine normwertige DLCO (je 50,0%). Weiterhin konnte bei den Patienten mit 8 Gy TBI-Dosis mehrheitlich (zwölf von 14 Patienten; 85,7%) eine DLCO kleiner 80% beobachtet werden, die weiteren zwei Patienten (14,3%) wiesen eine normwertige DLCO über 80% auf. Mit 100,0% zeigten die sechs mit 12 Gy bestrahlten Patienten eine verminderte DLCO unter 80%. Patienten mit 10 Gy TBI waren für Lungenfunktionstestungen nicht erreichbar. Mit $p=0,2632$ war ebenfalls keine Abhängigkeit zwischen verminderter DLCO sowie TBI-Dosis ein Jahr nach Therapie und somit T4 gegeben. Sowohl der eine Patient, der mit 2 Gy bestrahlt wurde, als auch der, der 12 Gy erhielt, zeigten eine DLCO kleiner 80% (je 100,0%). Bei elf der 12 Patienten (91,7%) mit einer Bestrahlung von 8 Gy konnte eine DLCO kleiner 80% gemessen werden, ein Patient (8,3%) hatte eine normwertige DLCO. Bei dem Patienten (100,0%) mit 4 Gy Gesamtdosis war die DLCO größer 80%. Bei einer Dosis von 10 Gy war erneut keine Aussage zu treffen. Siehe für die graphische Darstellung Abbildung 3.2.3-2.

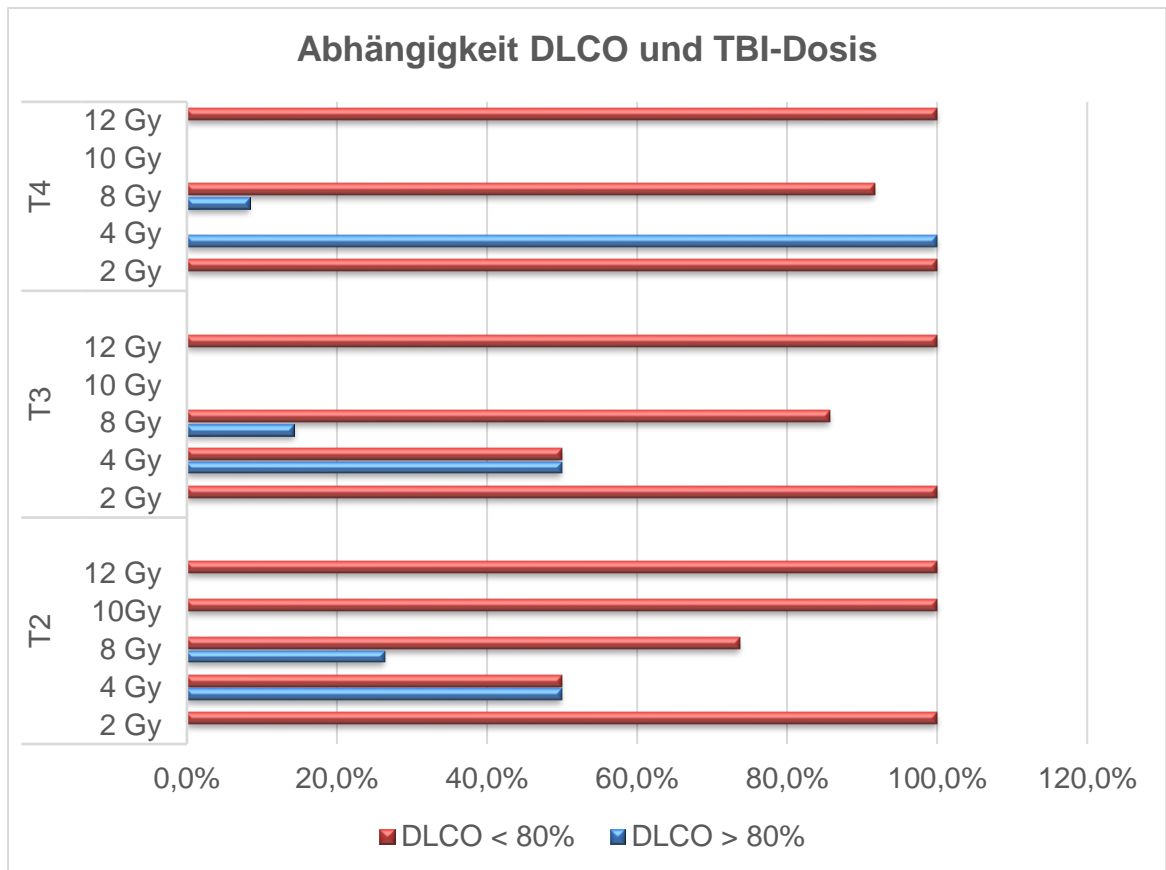


Abbildung 3.2.3-2 Abhängigkeit DLCO und TBI-Dosis des gesamten Kollektivs

Neben einer möglichen Abhängigkeit zwischen TBI-Gesamtdosis und einer Verschlechterung der Lungenfunktion sollte ebenfalls die Lungendosis als mögliche Ursache für eine Verringerung der DLCO in Betracht gezogen werden. Für diese Berechnungen verwendete man den t-Test.

Für DLCO-Werte kleiner 80% ergaben sich zum Zeitpunkt T2 durchschnittliche Lungendosen von 8,46 Gy mit einer Standardabweichung von 1,75 Gy. Im Gegensatz dazu wurden Patienten, deren Lungenfunktion über 80% lag, mit einer mittleren Lungendosis von 8,53 Gy bestrahlt, Standardabweichung 1,55 Gy. Mit einem p-Wert von $p=0,9369$ konnte kein statistischer Zusammenhang einer verminderten Lungenfunktion mit der jeweiligen Lungendosis nachgewiesen werden. Auch an T3 war mit $p=0,3246$ keine Abhängigkeit gegeben. Die Durchschnittsdosis der Lunge lag bei Patienten mit DLCO kleiner 80% bei 8,74 Gy plus/minus der Standardabweichung von 1,30 Gy. Bei Patienten ohne Lungenfunktionseinschränkung war der Mittelwert der Lungendosis 7,85 Gy mit einer Standardabweichung von 2,16 Gy. Genau wie zu den ersten beiden Nachsorgeuntersuchungen war ebenso zum letzten Termin T4 keine statistische Signifikanz gegeben. Der p-Wert betrug $p=0,5252$. Die Lungendosis der Patienten mit DLCO kleiner 80% betrug im Mittel 9,07 Gy mit einer Standardabweichung von 0,62 Gy. Mit durchschnittlichen 7,30 Gy plus/minus 2,71 Gy wurde die Lunge von Patienten ohne pulmonale Einschränkung bestrahlt.

Neben einem Normwert für die DLCO von größer 80% setzte man die nach TBI zu den Nachsorgeterminen T2, T3 und T4 gemessenen DLCO-Werte ins Verhältnis zu der vor Therapie bestehenden Lungenfunktion. Als Grenzwert

wurde mit der I. Med. ein Verhältnis von 0,9 festgelegt. Ein Wert kleiner 0,9 bedeutete, dass der Patient eine Lungenfunktion nach TBI von weniger als 90% der Ausgangsfunktion hatte. Dieses Verhältnis stellte somit eine relevante Verschlechterung der Lungenfunktion dar.

Zunächst wurden auch hierfür die statistischen Maßzahlen bestimmt. Das DLCO-Verhältnis von T2 zu T1 wies eine Varianz von 0,45 bis 1,15 auf, mit einem Durchschnitt von 0,99 und einer Standardabweichung von 0,16 (Median 0,86). Die durchschnittlichen Verhältnisse von T3 und T4 zu jeweils T1 betrugen 1,01 plus/minus Standardabweichung von 0,17 (Minimum 0,74, Median 1,00, Maximum 1,52) und 0,88 plus/minus Standardabweichung von 0,13 (Minimum 0,71, Median 0,98, Maximum 1,25).

Die nachfolgende Tabelle 3.2.3-3 stellt neben den statistischen Maßzahlen der DLCO-Verhältnisse auch die Häufigkeit eines DLCO-Verhältnisses kleiner 0,9 dar. So zeigte sich, dass bei 17 von 30 Patienten (56,7%) eine Verschlechterung der Lungenfunktion drei Monaten nach Therapie eintrat. Zum Zeitpunkt T3 wiesen vier der 22 untersuchten Patienten (18,2%) ein Verhältnis kleiner 0,9 auf. Ein Jahr nach TBI konnte noch bei drei der Patienten (16,7%) eine relevante Lungenfunktionsstörung nachgewiesen werden.

Verhältnis DLCO	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard- Abweichung	DLCO- Verhältnis < 0,9 Anzahl (%)
T2/T1	30	0,45	0,86	0,99	1,15	0,16	17 (56,7)
T3/T1	22	0,74	1,00	1,01	1,52	0,17	4 (18,2)
T4/T1	18	0,71	0,98	0,88	1,25	0,13	3 (16,7)

Tabelle 3.2.3-3 Verhältnis DLCO vor und nach TBI des gesamten Kollektivs

Zur Beurteilung der Hypothese, ob eine Verschlechterung der Lungenfunktion unter Berechnung des Verhältnisses in Zusammenhang mit der TBI-Dosis steht, wurde ein Chi-Quadrat-Test plus Fisher's Exact-Test durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, dass ein solcher statistisch nicht nachzuweisen war. Der p-Wert wurde mit $p=1,0000$ angegeben. Sowohl der eine Patient (100,0%), der eine Bestrahlungsdosis von 2 Gy erhielt, als auch der (100,0%), der mit 10 Gy bestrahlt wurde, zeigten ein Verhältnis der DLCO kleiner 0,9. Von den insgesamt 2 Patienten, die mit 4 Gy bestrahlt wurden, hatte jeweils einer ein DLCO-Verhältnis kleiner bzw. größer 0,9. Auch bei den 19 Patienten mit 8 Gy Bestrahlung und den 7 Patienten mit 12 Gy zeigte sich bei etwa der Hälfte ein vermindertes bzw. ein normwertiges Verhältnis der DLCO. So war das Verhältnis T2/T1 bei zehn der 19 Patienten (52,6%) mit 8 Gy bzw. bei vier der sieben Patienten (57,1%) mit 12 Gy kleiner 0,9. Bei neun von 19 (47,4%) bzw. drei von sieben Patienten (42,9%) lag das Verhältnis T2/T1 über 0,9. Nach dem gleichen Prinzip verfuhr man auch für das Verhältnis von T3 zu T1. Da der p-Wert mit $p=0,7014$ deutlich über dem Signifikanzniveau lag, konnte ein Zusammenhang ebenfalls ausgeschlossen werden. Alle Patienten (100,0%), die eine Konditionierung von 4 Gy erhielten, sowie zwölf von 14 Patienten (85,7%) mit einer Gesamtdosis von 8 Gy und vier Patienten (66,7%) der Gruppe mit 12 Gy Bestrahlung wiesen ein Verhältnis der DLCO größer 0,9

auf. So war bei den 8 Gy Patienten bei zwei von 14 (14,3%) und bei zwei der sechs Patienten (33,3%) mit 12 Gy ein DLCO-Verhältnis kleiner 0,9 berechnet worden. Für Patienten, die mittels 2 Gy und 10 Gy konditioniert wurden, standen keine Daten einer Lungenfunktionsprüfung zum Zeitpunkt T3 zur Verfügung.

Zuletzt berechnete man die gleichen Werte für das Verhältnis der DLCO von T4 zu T1. Weiterhin zeigte ein Patient (100,0%), der eine Bestrahlung von 4 Gy erhielt, ein Verhältnis der DLCO von größer 0,9. Wie zuvor auch war bei der Mehrheit der Patienten mit 8 Gy (zehn von zwölf; 83,3%) und denen mit 12 Gy (vier von fünf; 80,0%) ein normwertiges DLCO-Verhältnis bestimmt worden. Zwei Patienten (16,7%) mit einer 8 Gy Bestrahlung und ein Patient (20,0%) mit 12 Gy zeigten Verhältnisse des Lungenfunktionsparameters kleiner 0,9. Mit einem p-Wert von ebenfalls $p=1,00$ war auch hier keine statistische Signifikanz nachzuvollziehen. Diesbezüglich waren für Therapien mit 2 Gy und 10 Gy auch keine Daten aus der Pulmologie verwertbar. In Abbildung 3.2.3-4 wird das DLCO-Verhältnis in Abhängigkeit der TBI-Dosis dargestellt.

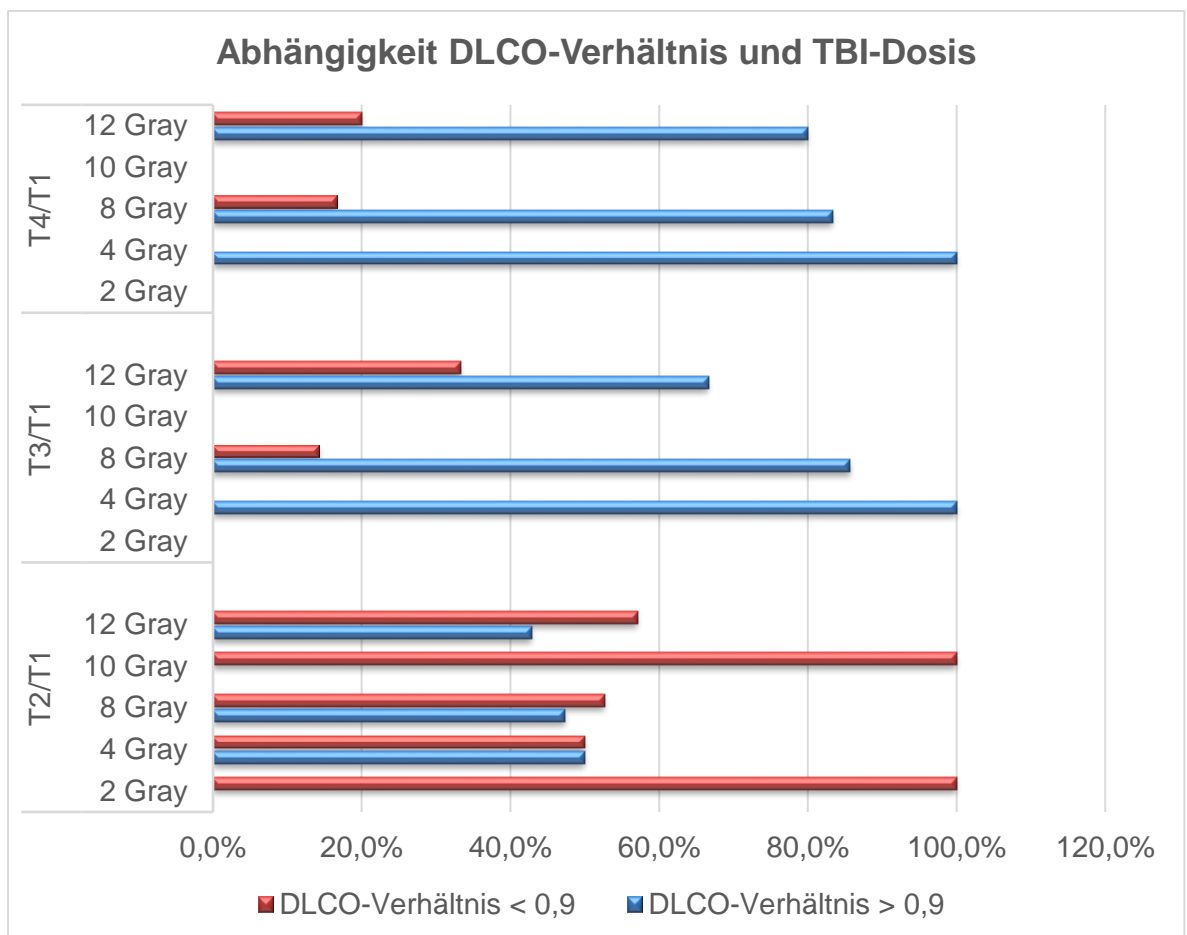


Abbildung 3.2.3-4 Abhängigkeit DLCO-Verhältnisse und TBI-Dosis

Nun wurde auch hier ein t-Test durchgeführt, um einen eventuell bestehenden Zusammenhang zwischen DLCO-Verhältnissen und Lungendosis zu überprüfen.

Diese Hypothese wurde ebenfalls widerlegt. Der p-Wert für das Verhältnis T2 zu T1 lag mit $p=0,9589$ deutlich über dem Signifikanzniveau. Der Mittelwert der Lungendosis bei Patienten, die T2/T1 kleiner 0,9 aufzeigten, betrug 8,46

Gy mit einer Standardabweichung von 1,99 Gy. Patienten, deren Lungenfunktion nicht unter den Grenzwert von 0,9 fiel, erhielten eine durchschnittliche Lungendosis von 8,50 Gy, Standardabweichung 1,21 Gy. Beim Verhältnis T3/T1 zeigte sich für Patienten mit einem Ergebnis kleiner 0,9 eine Durchschnittslungendosis von 9,50 Gy, Standardabweichung 0,25 Gy. Bei Patienten mit Verhältnis größer 0,9 lag der Durchschnittswert bei 8,41 Gy mit einer Standardabweichung von 1,50 Gy. Hier stellte sich ein statistischer Zusammenhang mit $p=0,0107$ heraus. Für die letzte Untersuchung des DLCO-Verhältnisses T4/T1 und der Lungendosis zeigte sich, dass mit einem p-Wert von $p=0,2579$ keine Abhängigkeit bestand. Die Durchschnittsdosis, die auf die Lunge bei Patienten mit einem Verhältnis kleiner 0,9 einwirkte, lag bei 9,51 Gy, Standardabweichung 0,29 Gy. Bei solchen mit einem Verhältnis von T4/T1 größer 0,9 betrug die Lungendosis im Mittel 8,72 Gy mit einer Standardabweichung von 1,13 Gy.

Mittels einer Varianzanalyse (engl. analysis of variance = ANOVA) wurde zusätzlich nach einem Zusammenhang der ausgerechneten DLCO-Verhältnisse mit den höhergradigen Bestrahlungsdosen 8 Gy, 10 Gy und 12 Gy gesucht. Sowohl beim Verhältnis der DLCO-Werte T2 zu T1 als auch bei jeweils T3 und T4 zu T1 konnte kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden. Die p-Werte betrugen $p=0,3928$ für die DLCO-Verhältnisse von T2 und T1, $p=0,9648$ bei T3 von T1 und $p=0,6291$ für T4 von T1. Zusätzlich dazu wurden die DLCO-Verhältnisse der Patienten mit 8 Gy ohne Lungenblöcke denen mit 10 Gy und 12 Gy mit Lungenblöcken gegenübergestellt. Hier zeigte sich ebenfalls keine statistische Signifikanz. Mit $p=0,1713$ von T2/T1, $p=0,9648$ von T3/T1 und $p=0,6291$ an T4/T1 lagen diese über dem Signifikanzniveau.

3.2.4 Kreatinin als Marker der Nierenfunktion des gesamten Kollektivs

Der Kreatininwert im Serum wurde ebenfalls an den vier vorher festgelegten Zeitpunkten erhoben. Zum Zeitpunkt vor Transplantation betrug dieser bei den 46 Patienten im Durchschnitt 0,86 mg/dl. Das Minimum lag bei 0,47 mg/dl, das Maximum war 1,83 mg/dl und der Median 0,85 mg/dl. Die Standardabweichung wurde mit 0,20 mg/dl angegeben. Drei Monate nach Transplantation wurde von insgesamt 38 Patienten das Serum-Kreatinin bestimmt. Der Mittelwert lag hier bei 1,06 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,29 mg/dl (Minimum 0,28 mg/dl, Median 1,00 mg/dl, Maximum 2,15 mg/dl). Zum Zeitpunkt T3 wurde von 34 Patienten der Nierenparameter bestimmt. Im Durchschnitt erhielt man ein Kreatinin im Serum von 1,05 mg/dl, einen Median von 1,01 mg/dl, ein Minimum von 0,73 mg/dl und ein Maximum von 2,15 mg/dl. Die Standardabweichung war 0,29 mg/dl. Die letzte Messung erfolgte zwölf Monate nach Transplantation. Hier waren noch 50% der Patienten in der Statistik erfasst. Bei 23 Patienten betrug der Mittelwert des Serum-Kreatinins 0,96 mg/dl mit einer berechneten Standardabweichung von 0,18 mg/dl. Der Median war mit 0,96 mg/dl identisch zum Mittelwert. Das Minimum des Nierenfunktionsparameters betrug 0,55 mg/dl, das Maximum 1,36 mg/dl. Im internen Labor der UMM wird ein Serum-Kreatinin bis 1,09 mg/dl als normwertig angesehen. Dieser Wert wurde für die weitere statistische Analyse als Grenzwert festgelegt.

Zum Zeitpunkt T1 hatten vier der 46 Patienten (8,7%) ein erhöhtes Serum-Kreatinin. Bei zwölf der 38 verbliebenen (31,6%) zu T2 und ebenso zwölf der 34 Patienten (35,3%) an T3 wurde eine Kreatininerhöhung im Serum festge-

stellt. An T4 lag bei fünf von 23 Patienten (21,7%) ein erhöhtes Serum-Kreatinin vor.

Die unterschiedlichen statistischen Maßzahlen sowie die Erhöhung über 1,09 mg/dl des Kreatinins zu den vier verschiedenen Zeitpunkten T1, T2, T3 und T4 werden in Tabelle 3.2.4-1 veranschaulicht.

Kreatinin zum Zeit- punkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard- Abweichung	Kreatinin > 1,09 mg/dl Anzahl (%)
T1	46	0,47	0,85	0,86	1,38	0,20	4 (8,7)
T2	38	0,28	1,00	1,06	1,70	0,29	12 (31,6)
T3	34	0,73	1,01	1,05	2,15	0,29	12 (35,3)
T4	23	0,55	0,96	0,96	1,36	0,18	5 (21,7)

Tabelle 3.2.4-1 Serum-Kreatinin in mg/dl des gesamten Kollektivs

Mit Hilfe der Varianzanalyse wurde die Hypothese einer möglichen Abhängigkeit der Serum-Kreatininwerte von der TBI-Dosis betrachtet. Die ANOVA zeigte, dass zu keinem Zeitpunkt nach TBI ein Zusammenhang zwischen den Laborwerten und der verabreichten Dosis bestand. Der p-Wert für den Zeitpunkt T2 berechnete man mit $p=0,6567$, für T3 war $p=0,4871$ und an T4 betrug $p=0,8911$.

Für die Analyse eines erhöhten Serum-Kreatinins in Abhängigkeit von der TBI-Dosis zu den drei Zeitpunkten T2, T3 und T4 nach TBI wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Zur genaueren Berechnung der statistischen Signifikanz verwendete man hier ebenso den Fisher's Exact-Test.

Zum Zeitpunkt T2 zeigte die Mehrheit der Patienten ein normwertiges Kreatinin unter 1,09 mg/dl. Dies war bei zwei der drei Patienten (66,7%) mit 2 Gy, zwei Patienten (100,0%) mit 4 Gy, 14 von 22 Patienten (63,6%) mit 8 Gy, vier Patienten (100,0%) mit 10 Gy und vier von sieben Patienten (57,1%) mit 12 Gy der Fall. Lediglich bei einem Patienten (33,3%) mit 2 Gy, acht Patienten (36,36%) mit 8 Gy sowie bei drei Patienten mit 12 Gy wurde ein erhöhtes Serum-Kreatinin über 1,09 mg/dl bestimmt. Mit einem p-Wert von $p=0,5895$ war das Ergebnis der Abhängigkeit eines Serum-Kreatinins größer 1,09 mg/dl und der TBI-Dosis nicht signifikant.

Zum Zeitpunkt T3 wurde ebenfalls bei der Mehrheit der Patienten ein normwertiges Kreatinin laborchemisch gemessen. Man berechnete hier gleichermaßen einen möglichen statistischen Zusammenhang. Dieser wurde jedoch mit einem p-Wert von $p=0,8697$ widerlegt. Lediglich ein Patient (33,3%) wies eine Erhöhung des Nierenparameters bei einer Bestrahlungsdosis von 2 Gy auf, zwei weitere Patienten dieser Bestrahlungsgruppe (66,7%) zeigten ein normwertiges Serum-Kreatinin. Bei den beiden Patienten (100,0%) mit einer TBI-Dosis von 4 Gy und dem einen Patienten (100,0%) mit 10 Gy war das Kreatinin ebenfalls kleiner 1,09 mg/dl. Die Gruppe der 21 Patienten, die mit einer Gesamtdosis von 8 Gy bestrahlt wurde, hatte mehrheitlich, nämlich bei zwölf Patienten (57,1%), ein Kreatinin kleiner 1,09 mg/dl. Bei neun von 21 Patienten (42,9%) war der Nierenfunktionsparameter über den Grenzwert von 1,09 mg/dl erhöht. Von sieben Patienten mit 12 Gy Gesamtbestrahlung war

bei fünf (71,4%) das Kreatinin kleiner 1,09 mg/dl und bei zwei (28,6%) größer als 1,09 mg/dl.

Nach einem Jahr standen noch 50% der Patientendaten für Berechnungen zur Verfügung. Bei jeweils dem einen Patienten (je 100,0%) mit einer TBI-Dosis von 2 Gy, 4 Gy und 10 Gy war das Serum-Kreatinin im Normbereich und somit unter 1,09 mg/dl. Von den 15 Patienten, die eine Gesamtbestrahlungsdosis von 8 Gy erhielten, war bei elf (73,3%) das Kreatinin normwertig, bei vier (26,7%) über die Norm von 1,09 mg/dl erhöht. Mit einem Kreatinin kleiner 1,09 mg/dl bei vier von fünf Patienten (80,0%) und lediglich einem Patienten (20,0%) mit einem erhöhten Kreatinin über 1,09 mg/dl war auch bei 12 Gy Dosis die Mehrheit der untersuchten Laborwerte im Normbereich. Mit einem p-Wert von $p=1,0000$ wurde auch zum Zeitpunkt T4 die Hypothese eines Zusammenhangs der Serum-Kreatinin-Erhöhung und der TBI-Dosis wie zu den früheren Zeitpunkten T2 und T3 widerlegt. Für eine Veranschaulichung siehe Abbildung 3.2.4-2.

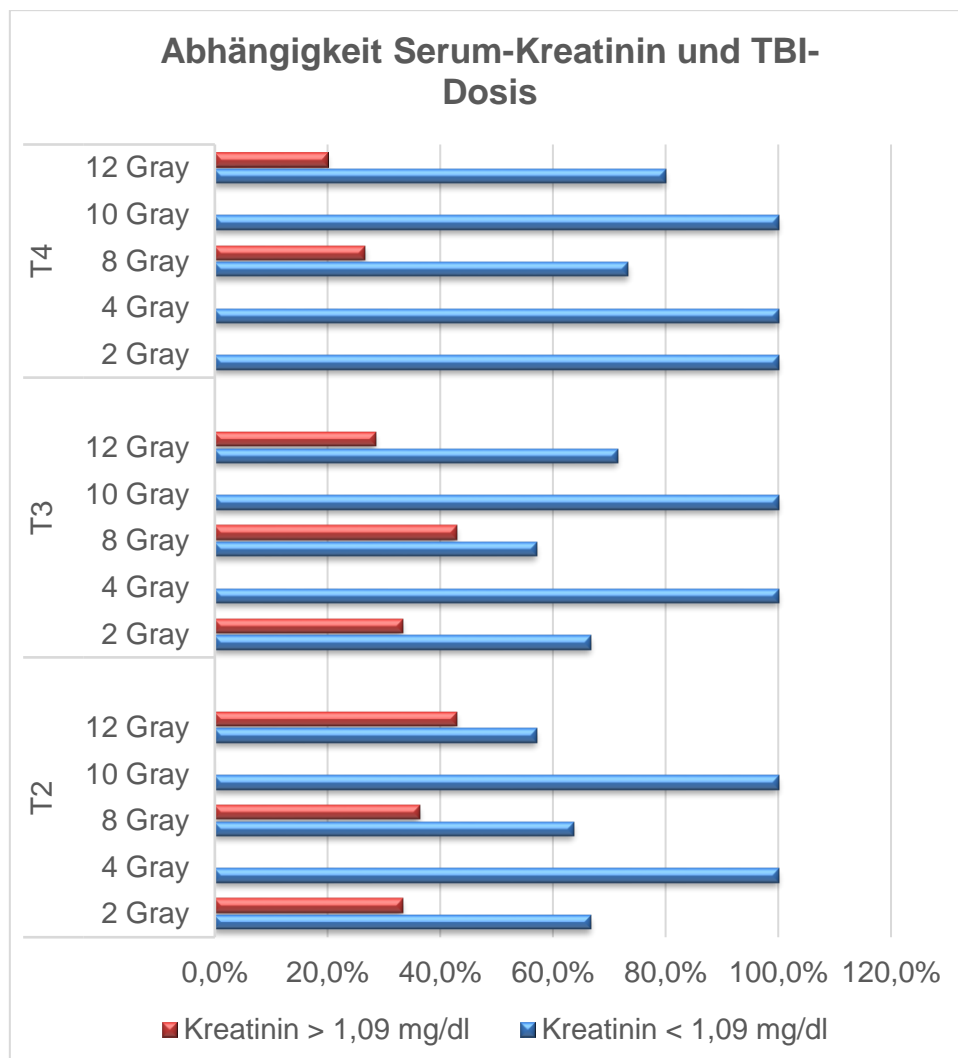


Abbildung 3.2.4-2 Abhängigkeit Serum-Kreatinin und TBI-Dosis

3.2.5 ALAT und ASAT als Parameter der Leberfunktion des gesamten Kollektivs

Wie das Serum-Kreatinin als Parameter für die Nierenfunktion und die Prüfung der Lungenfunktion wurden auch die Leberenzyme ALAT und ASAT zu den vier verschiedenen Nachsorgeterminen bestimmt.

Die für die Leber spezifischere Alanin-Aminotransferase wurde vor TBI bei allen Patienten bestimmt. An T1 betrug der Durchschnitt 39 Units pro Liter (U/l) mit einer Standardabweichung von 29 U/l. Die Messungen wiesen eine Bandbreite von 10 U/l bis 144 U/l auf. Den Median berechnete man mit 30 U/l. Zum Zeitpunkt T2 wurde die ALAT von 38 Patienten bestimmt. Hier lag der Mittelwert bei 34 U/l, die Standardabweichung betrug 19 U/l (Minimum 7 U/l, Median 28 U/l, Maximum 98 U/l). Von 34 Patienten zu T3 errechnete man einen Mittelwert von 47 U/l mit einer Standardabweichung von 62 U/l. Die minimale Messung der ALAT war mit 11 U/l angegeben, das Maximum mit 349 U/l. Die Berechnung des Medians ergab 27 U/l. Von lediglich 23 Patienten stand die ALAT zur Berechnung statistischer Maßzahlen zum Zeitpunkt T4 zur Verfügung. Daraus ergab sich ein Mittelwert von 51 U/l und eine Standardabweichung von 45 U/l (Minimum 16 U/l, Median 31 U/l, Maximum 208 U/l).

Vor TBI wurde auch die ASAT von allen 46 Patienten berechnet. Hier war der Mittelwert 21 U/l, die Standardabweichung 10 U/l. Die gemessenen Werte lagen zwischen einem Minimum von 4 U/l und dem Maximum 54 U/l. Der Median betrug 20 U/l. Bei T2 lag die durchschnittliche ASAT von nun 34 Patienten bei 37 U/l mit einer Standardabweichung von 77 U/l (Minimum 9 U/l, Median 22 U/l, Maximum 467 U/l). Mit 29 U/l wurde der Mittelwert von 33 Patienten zum Zeitpunkt T3 ermittelt. Die Standardabweichung war 31 U/l. Minimum und Maximum zeigten eine Spannweite von 8 U/l bis 177 U/l. Der Median war mit 21 U/l beinahe identisch zu dem am Zeitpunkt T2. Mit der erfassten ASAT von 22 Patienten ein Jahr nach TBI ergab sich ein Durchschnittswert von 25 U/l plus/minus Standardabweichung von 16 U/l. Auch hier befand sich der berechnete Median mit 22 U/l im Bereich der beiden vorherigen Messungen. Das Minimum der gemessenen ASAT betrug 13 U/l, das Maximum 84 U/l. Neben den statistischen Maßzahlen nutzte man erneut die laborinternen Grenzwerte der UMM als Normwerte für die beiden Aminotransferasen. Diese sind für beide Enzyme identisch allerdings geschlechterspezifisch. Für Männer werden Werte bis 50 U/l als normwertig angegeben. Bei Frauen toleriert man Anstiege bis 35 U/l.

Vor Bestrahlung waren bei 13 der 46 Patienten (28,3%) eine Erhöhung der ALAT festzustellen. Die ASAT war dagegen lediglich bei einem Patienten (2,2%) an T1 nicht normwertig. Drei Monate nach Bestrahlung kam es bei 18,4% (sieben von 38 Patienten) zu erhöhten ALAT-Werten und bei 5,9% (zwei von 34 Patienten) zur Erhöhung der ASAT. Zum Zeitpunkt T3 stellte man ebenfalls etwa doppelt so viele Erhöhungen der ALAT im Vergleich zur ASAT fest. Eine erhöhte ALAT fand man bei sieben von 34 (20,6%), eine Erhöhung der ASAT bei drei von 33 Patienten (9,1%). Auch wenn nach einem Jahr nur 50% der Laborparameter ermittelt werden konnten, war auch hier die ALAT-Erhöhung mit sieben von 23 Patienten (30,4%) häufiger als eine Erhöhung der ASAT. Diese wurde bei zwei von 22 Patienten (9,1%) erfasst. Für die statistischen Maßzahlen sowie die Häufigkeiten einer möglichen Transaminasen-Erhöhung siehe Tabelle 3.2.5-1.

Leberparameter	Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard-Abweichung	Erhöhung ALAT/ASAT Anzahl (%)
ALAT	T1	46	10	30	39	144	29	13 (28,3)
	T2	38	7	28	34	98	19	7 (18,4)
	T3	34	11	27	47	349	62	7 (20,6)
	T4	23	16	31	51	208	45	7 (30,4)
ASAT	T1	46	4	20	21	54	10	1 (2,2)
	T2	34	9	22	37	467	77	2 (5,9)
	T3	33	8	21	29	177	31	3 (9,1)
	T4	22	13	22	25	84	16	2 (9,1)

Tabelle 3.2.5-1 ALAT und ASAT in U/l des gesamten Kollektivs

Hier wurde mittels ANOVA ebenfalls zusätzlich getestet, ob eine Abhängigkeit der Erhöhung von ALAT bzw. ASAT zur TBI-Dosis besteht. Die Behauptung, dass die Höhe der gemessenen ALAT mit der verwendeten Bestrahlungsdosis zusammenhängt, konnte widerlegt werden. Die Berechnungen ergaben $p=0,2133$ für ALAT an T2, an T3 $p=0,1922$ und $p=0,4237$ am Zeitpunkt T4. Zwischen Werten der ASAT und der TBI-Dosis konnte zu T3 mit einem p-Wert von $p=0,3807$ und T4 mit $p=0,4398$ kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Lediglich zum Zeitpunkt T2 war eine Abhängigkeit der ASAT-Werte mit der TBI-Dosis zu erkennen. Der p-Wert von $p=0,0018$ zeigte eine statistische Signifikanz.

3.2.6 Überlebensanalyse

Neben dem unter Tabelle 3.2.1-2 knapp dargestellten Ein-Jahres-Überleben wurden auch mögliche statistische Zusammenhänge zwischen eben diesem und der Grunderkrankung, der TBI-Dosis, der Chemotherapie sowie der Spenderform untersucht. Hierfür verwendete man, wie bereits einige Male zuvor, den Chi-Quadrat- sowie den Fisher's Exact-Test.

Zunächst untersuchte man eine mögliche Abhängigkeit von Überleben und Grunderkrankung. Von den insgesamt 27 Patienten, die die Diagnose AML gestellt bekommen hatten, waren 16 Patienten (59,3%) ein Jahr nach Therapie am Leben, 18,5% (fünf der 27 Patienten) verstarben innerhalb des ersten Jahres und bei fünf der 27 Patienten (22,2%) betrug der Nachbeobachtungszeitraum kein Jahr. Bei den vier Patienten mit einer ALL lebten zwei (50,0%) Patienten nach einem Jahr, die zwei weiteren (50,0%) waren bereits verstorben. Drei von sieben Patienten (42,9%) mit einem MDS konnten ein Jahr nach Therapie erneut untersucht werden, zwei Patienten (28,6%) verstarben innerhalb des ersten Jahres, bei weiteren zwei Patienten (28,6%) war noch kein Jahr seit Therapiebeginn vergangen. Mit 66,7% (vier von sechs Patienten) war die Mehrheit der Patienten mit einem MZL ein Jahr nach Therapie am Leben, bei den weiteren 33,3% (zwei von sechs Patienten) erfolgte noch keine einjährige Nachbeobachtung. Sowohl bei dem einzelnen Patienten mit Hodgkin-Lymphom als auch bei einem Patienten mit CMML konnte keine Aussage über

das Ein-Jahres-Überleben getroffen werden, da noch kein Jahr seit Abschluss der Therapie vergangen war.

Mit einem p-Wert von $p=0,3998$ konnte keine statistische Signifikanz zwischen der zur HSCT und TBI führenden Grunderkrankung und dem Ein-Jahres-Überleben nachgewiesen werden.

Dargestellt wird das Ein-Jahres-Überleben in Abhängigkeit der Grunderkrankung in Abbildung 3.2.6-1.

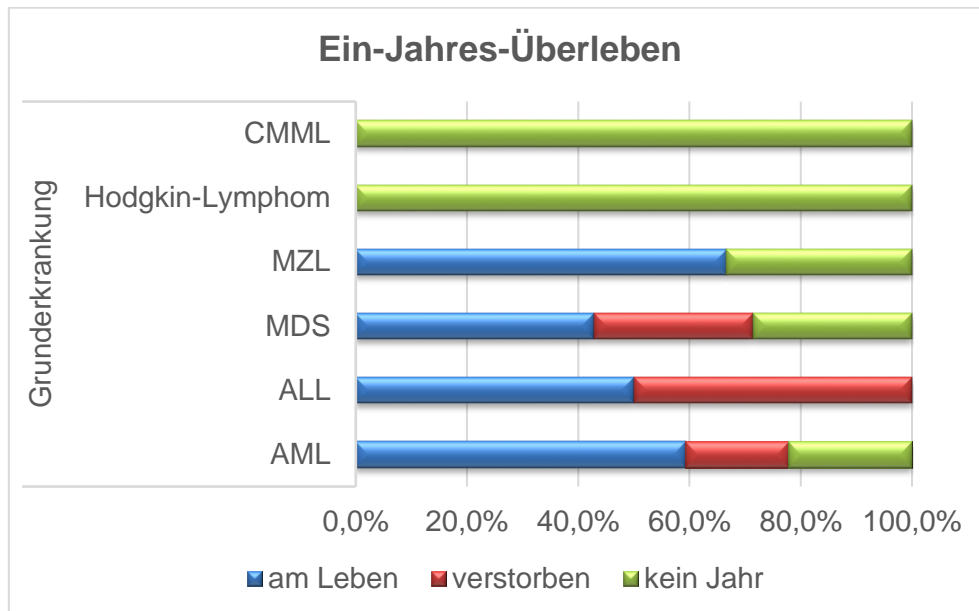


Abbildung 3.2.6-1 Abhängigkeit Ein-Jahres-Überleben und Grunderkrankung des gesamten Kollektivs

Auch ein eventuell bestehender Zusammenhang zwischen dem Ein-Jahres-Überleben und der TBI-Dosis konnte mit $p=0,1136$ widerlegt werden. Von den Patienten, die eine Gesamt-TBI-Dosis von 2 Gy erhielten, war ein Jahr nach Therapie einer von vier Patienten (25,0%) am Leben. Bei den weiteren drei Patienten (75,0%) konnte kein Jahr abgeschlossen werden. Auch bei den drei Patienten mit einer Gesamtbestrahlung von 4 Gy überlebte ein Patient (33,3%) das erste Jahr, die zwei weiteren (66,7%) befanden sich noch innerhalb des ersten Jahres nach Therapie. Von den insgesamt 26 Patienten, deren TBI-Dosis 8 Gy betrug, waren 14 (53,9%) nach einem Jahr am Leben, sieben Patienten (26,9%) verstarben binnen des ersten Jahres und fünf Patienten (19,2%) waren noch innerhalb des ersten Jahres nach Abschluss der Therapie. Drei von fünf Patienten (60,0%) mit einer Dosis von 10 Gy konnten ein Jahr nach Therapie erneut untersucht werden, während bei zwei der fünf Patienten (40,0%) kein Jahr am Stichtag vergangen war. Acht Patienten erhielten eine TBI-Dosis von 12 Gy. Hierunter überlebten sechs Patienten (75,0%) das erste Jahr nach Therapie, zwei Patienten (25,0%) verstarben binnen 12 Monate.

Siehe für die Abhängigkeit des Ein-Jahres-Überlebens und der TBI-Dosis Abbildung 3.2.6-2.

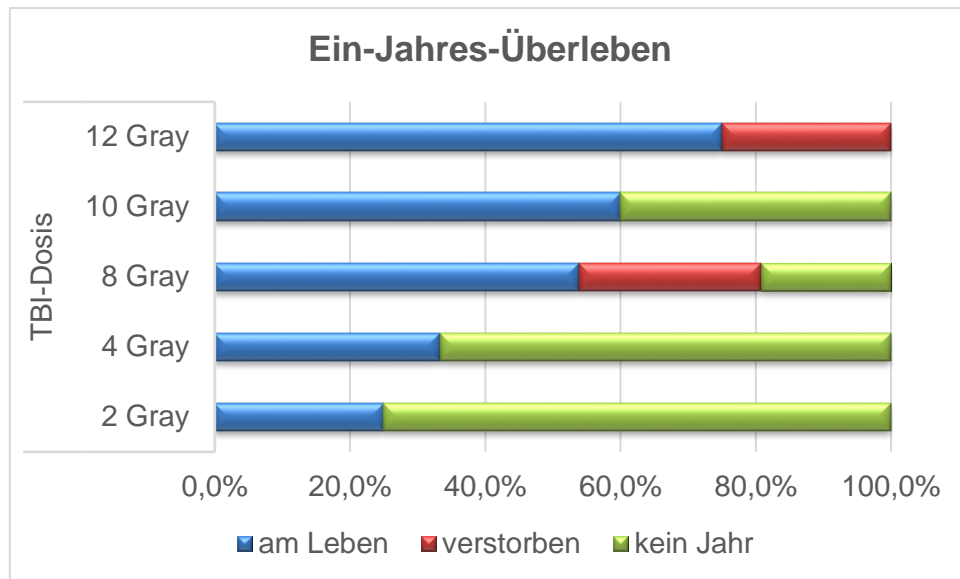


Abbildung 3.2.6-2 Abhängigkeit Ein-Jahres-Überleben und TBI-Dosis des gesamten Kollektivs

Mittels der Kaplan-Meier-Methode analysierte man das Gesamtüberleben (engl. overall survival) der Patienten bis zum festgelegten Stichtag in Abhängigkeit ihrer TBI-Dosis. Von den vier Patienten, die eine Gesamtdosis von 2 Gy erhielten, verstarb bis zum Stichtag lediglich einer nach 8,0 Monaten. Zwei der drei Patienten mit einer TBI-Dosis von 4 Gy verstarben im Mittel nach 5,4 Monaten. Mit 8 Gy wurden 26 Patienten des Gesamtkollektivs bestrahlt. Davon verstarben 14 Patienten im Durchschnitt nach 19,2 Monaten. Von den fünf Patienten mit einer Gesamtdosis von 10 Gy verstarb keiner im Zeitraum von Therapiebeginn bis Stichtag. Sechs Patienten der insgesamt acht mit 12 Gy bestrahlten verstarben nach durchschnittlich 25,9 Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve wird in Abbildung 3.2.6-3 veranschaulicht.

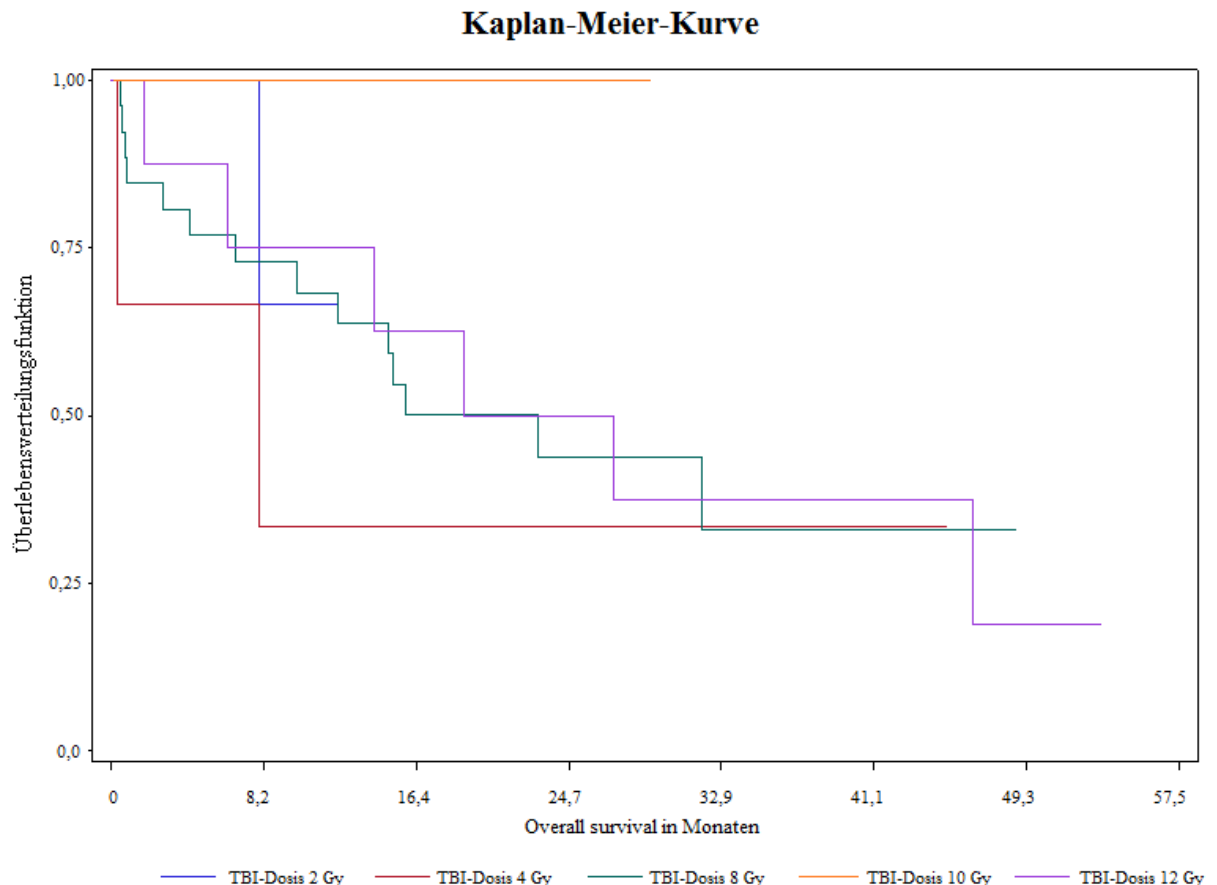


Abbildung 3.2.6-3 Gesamtüberleben bis Stichtag anhand der TBI-Dosis

3.3 Kollektiv bestehend aus Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung

Im Folgenden wird die erste der beiden Kleingruppen betrachtet. In dieser wurden zwölf der 46 Patienten des Gesamtkollektivs untersucht. Diese zwölf Patienten litten allesamt an einer AML in CR (1) und erhielten infolgedessen eine Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 8 Gy.

3.3.1 Charakteristik der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung

Von den zwölf untersuchten Patienten waren sieben (58,3%) von männlichem, die anderen fünf (41,7%) von weiblichem Geschlecht. Das Alter der zwölf Patienten betrug im Durchschnitt 55,7 Jahre mit einer Standardabweichung von 5,5 Jahren. Der jüngste Patient war 46 Jahre alt, der älteste 63 Jahre. Mit 58 Jahren wurde der Median berechnet.

In dieser Gruppe stellten sowohl die TBI-Dosis, die Grunderkrankung als auch der Status vor HSCT ein Auswahlkriterium dar. Somit waren diese bei allen Patienten identisch.

Demnach waren auch einige der onkologischen Eigenschaften in Bezug auf die durchgeführte Therapie bei diesen Patienten übereinstimmend.

So erfolgte die Spende der Stammzellen bei allen Patienten allogenen und die Konditionierung durch Chemotherapie mittels MAC-Regime.

In Bezug auf die medikamentöse GvHD-Prophylaxe wurde in der Kleingruppe

mehrheitlich die Kombination aus CyA und MTX verabreicht. Elf der zwölf Patienten (91,7%) erhielten diese beiden Medikamente. Lediglich einer (8,3%) nahm CyA in Kombination mit MMF ein.

Zwei Drittel (66,7%) dieser untersuchten Kleingruppe entwickelte im Laufe der einjährigen Nachuntersuchungen eine GvHD. Beim restlichen Drittel (33,3%) konnte eine solche nicht nachgewiesen werden.

Die Darstellung der erfassten Charakteristika erfolgt in Tabelle 3.3.1-1.

	Anzahl	Prozent (%)
Geschlecht		
weiblich	7	58,3
männlich	5	41,7
Alter bei TBI in Jahre		
Minimum	46	
Median	58	
Mittelwert	55,7	
Maximum	63	
GvHD-Prophylaxe		
keine	0	0,0
CyA + MTX	11	91,7
CyA + MMF + CS	0	0,0
CyA + MMF	1	8,3
CyA + CP	0	0,0
autolog	0	0,0
GvHD-Auftreten		
nein	8	66,7
ja	4	33,3
Feldgröße		
10 x 40 cm ²	11	91,7
40 x 40 cm ²	1	8,3

3.3.1-1 Charakteristika der Patienten mit AML, CR (1), 8 Gy

Die Mehrheit, nämlich neun von elf Patienten (81,8%), war ein Jahr nach HSCT am Leben. Zwei Patienten (18,2%) verstarben binnen des ersten Jahres nach Therapie. Bei einem Patienten betrug der Beobachtungszeitraum von Therapiebeginn bis zum festgelegten Stichtag kein Jahr, dieser wurde von der Berechnung ausgeschlossen.

Auch für diese Kleingruppe wurde der Status ein Jahr nach HSCT aller zwölf Patienten erhoben. Etwas mehr als die Hälfte der Gruppe (54,5%) befand sich ein Jahr nach Therapie in CR, ein Patient (9,1%) war in PR, jeweils zwei Patienten erlitten ein Rezidiv (18,2%) bzw. waren innerhalb des ersten Jahres verstorben (18,2%). Bei einem Patienten aus dieser Untergruppe war kein Jahr vergangen. Die Unterscheidung der Todesursache erfolgte ebenso in

pulmonal und nicht-pulmonal. Drei der Verstorbenen (60,0%) erlagen einer pulmonalen Ursache, die zwei weiteren Patienten (40,0%) verstarben an nicht-lungenabhängigen Komplikationen.

Diese Zahlen werden in Tabelle 3.3.1-2 verdeutlicht.

	Anzahl	Prozent (%)
Ein-Jahres-Überleben		
am Leben	9	81,8
verstorben	2	18,2
kein Jahr Nachbeobachtung	1	-
Status ein Jahr nach HSCT		
CR	6	54,5
PR	1	9,1
Rezidiv	2	18,2
verstorben	2	18,2
kein Jahr Nachbeobachtung	1	-
Todesursache (am Stichtag)		
pulmonal	3	60,0
nicht-pulmonal	2	40,0

Tabelle 3.3.1-2 Erkrankungsstatus, Ein-Jahres-Überleben und Todesursache der Patienten mit AML, CR (1), 8 Gy

3.3.2 Strahlentherapeutische Eigenschaften der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung

Da alle Patienten mit gleicher Gesamtdosis von 8 Gy bestrahlt wurden, wird sich zu Beginn mit der Verteilung der Lungendosis befasst.

Diese konnte für elf Patienten erhoben werden und betrug im Durchschnitt 9,24 Gy plus/minus einer Standardabweichung von 0,31 Gy. Die auf die Lunge einwirkende Dosis reichte von minimal 8,60 Gy bis zu einem Maximum von 9,68 Gy. Der Median lag bei 9,23 Gy.

Die durchschnittliche Körperdicke der zwölf Patienten betrug 21,7 cm, die Standardabweichung 2,5 cm. Von 18,0 cm bis 25,0 cm reichte die Spannweite der gemessenen Körperdicke (Median 22,0 cm).

Bezüglich der für verschriebene Dosis zu applizierenden Monitoreinheiten des LINAC ergab sich für diese Untergruppe ein Mittelwert von 5525 MUs. Der Median lag mit 5727 MUs über dem Mittelwert. Die äußeren Endpunkte Minimum und Maximum erfasste man mit 2220 MUs und 6711 MUs.

Nachfolgend werden die Dosisraten des LINAC mit 485 MUs/min bzw. 600 MUs/min sowohl für die Körpermitte als auch für die Lunge betrachtet.

Bei einer Dosisleistung von 485 MUs/min in Patientenmitte wurde die Dosisrate im Durchschnitt mit 1,02 Gy/min und einer Standardabweichung von 0,02 Gy/min gemessen (Minimum 0,99 Gy/min, Median 1,02 Gy/min, Maximum 1,05 Gy/min). Mit 1,28 Gy/min errechnete man den Mittelwert bei einer Dosis-

leistung von 600 MUs/min in der Patientenmitte. Die Standardabweichung wurde mit 0,02 Gy/min angegeben (Minimum 1,24 Gy/min, Median 1,28 Gy/min, Maximum 1,30 Gy/min).

Für 485 MUs/min wurde in der Lunge ein Mittelwert von 1,18 Gy/min mit einer Standardabweichung von 0,03 Gy/min bestimmt (Minimum 1,14 Gy/min, Median 1,18 Gy/min, Maximum 1,22 Gy/min). Bei 600 MUs/min betrug die durchschnittliche auf die Lunge einwirkende Dosisrate 1,46 Gy/min, die Standardabweichung 0,03 Gy/min (Minimum 1,41 Gy/min, Median 1,46 Gy/min, Maximum 1,51 Gy/min).

In Tabelle 3.3.2-1 sind die strahlentherapeutischen Eigenschaften dargestellt.

	Lungendosis [Gy]	Körperdicke [cm]	Dosisrate [Gy/min]			
			Patientenmitte		Lunge	
			LINAC 485 [MUs/min]	LINAC 600 [MUs/min]	LINAC 485 [MUs/min]	LINAC 600 [MUs/min]
Anzahl Patienten	11	12	12	12	12	12
Minimum	8,60	18,0	0,99	1,24	1,14	1,41
Median	9,23	22,0	1,02	1,28	1,18	1,46
Mittelwert	9,24	21,7	1,02	1,28	1,18	1,46
Maximum	9,68	25,0	1,05	1,30	1,22	1,51
Standardabweichung	0,31	2,5	0,02	0,02	0,03	0,03

Tabelle 3.3.2-1 Strahlentherapeutische Eigenschaften der Patienten mit AML, CR (1), 8 Gy

Beinahe alle Patienten, nämlich elf der insgesamt zwölf (91,7%) in der Kleingruppe befindlichen, wurden mit Hilfe des ursprünglichen und somit kleineren Bestrahlungsfeldes von 10 x 40 cm² bestrahlt. Lediglich einer der Patienten (8,3%) erhielt nach Umstellung der Feldgröße auf 40 x 40 cm² die TBI. In Tabelle 3.3.1-1 wird dies gezeigt.

In dieser Kleingruppe erhielt keiner der zwölf untersuchten Patienten eine vorherige Bestrahlung. Die einzige erfolgte Bestrahlung war jene, die im Rahmen der jetzigen Erkrankung durchgeführt wurde.

3.3.3 Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung

Zunächst wurden auch in der ersten Kleingruppe die Ergebnisse der Lungenfunktion ausgewertet. So ließ sich erkennen, dass der Mittelwert der DLCO vor TBI 71,4% mit Standardabweichung von 17,1% betrug. Der Median war dem Mittelwert mit 71,9% sehr ähnlich, Minimum und Maximum reichten von 40,7% bis 104,5%. Zum Zeitpunkt T2 war die durchschnittliche DLCO mit 67,4% etwas geringer als jene vor Therapie. Die errechnete Standardabweichung ergab 15,3%, das Minimum 41,3%, der Median 65,4% und das Maximum 84,1%. Die Mittelwerte nach sechs und zwölf Monaten blieben stabil. So betrug die mittlere DLCO an T3 67,4% (Standardabweichung 24,4%, Minimum 43,3%, Median 61,3%, Maximum 124,1%) und an T4 68,2% (Standardabweichung 9,1%, Minimum 52,3%, Median 65,8%, Maximum 82,7%).

Neben der rein gemessenen DLCO während der Lungenfunktionsprüfung wurde auch hier wieder bestimmt, wie viele Patienten sich mit ihren DLCO-Werten unter dem Grenzwert von 80% befanden. So zeigten zum Zeitpunkt T1 bereits neun der zwölf Patienten (75,0%) eine nicht normwertige DLCO. Drei Monate nach Therapie waren bei sieben von elf untersuchten Patienten (63,6%) Werte unter 80% feststellbar, nach sechs Monaten bei acht von neun (88,9%) und nach einem Jahr bei sieben von acht (87,5%). Die Darstellung wird in Tabelle 3.3.3-1 gezeigt.

DLCO zum Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard-Abweichung	DLCO < 80% Anzahl (%)
T1	12	40,7	71,9	71,4	104,5	17,1	9 (75,0)
T2	11	41,3	65,4	67,4	84,1	15,3	7 (63,6)
T3	9	43,3	61,3	67,4	124,1	24,4	8 (88,9)
T4	8	52,3	65,8	68,2	82,7	9,1	7 (87,5)

Tabelle 3.3.3-1 DLCO in % der Patienten mit AML, CR (1), 8 Gy

Die Verhältnisse der DLCO-Ergebnisse zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurden ebenfalls wieder mittels statistischer Maßzahlen verglichen. So lagen die Mittelwerte der Verhältnisse von T2 zu T1 mit 0,98 (Standardabweichung 0,13), von T3 zu T1 mit 1,02 (Standardabweichung 0,22) und von T4 zu T1 mit 1,01 (Standardabweichung 0,15) alle relativ nahe beieinander. Bei T2/T1 erstreckte sich die Spannweite von 0,80 bis 1,15 (Median 1,00). Bei T3/T1 lag das Minimum bei 0,74, das Maximum bei 1,52. Mit 0,71 war das Minimum bei T4/T1 berechnet, das Maximum wurde mit 1,25 bestimmt.

Die bereits am Gesamtkollektiv betrachtete Verschlechterung der Lungenfunktion anhand der DLCO-Verhältnisse wird nun auch in der Kleingruppe dargestellt. Zunächst wurde bei vier Patienten (36,4%) nach drei Monaten eine pulmonale Verschlechterung anhand eines Verhältnisses kleiner 0,9 beobachtet. Bei der Nachuntersuchung der Patienten nach sechs Monaten konnte noch bei zwei der insgesamt neun überprüften Patienten (22,2%) eine Funktionsstörung der Lunge festgestellt werden. Auch ein Jahr nach Therapie sank die Zahl der Patienten mit einer relevanten Dysfunktion der Lunge. Von den acht verbliebenen Patienten, bei denen eine Prüfung der Lungenfunktion durchgeführt

wurde, konnte bei einem (12,5%) ein DLCO-Verhältnis kleiner 0,9 berechnet werden.

Siehe für die Verhältnisse der DLCO in der Kleingruppe Tabelle 3.3.3-2.

Verhältnis DLCO	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard- Abweichung	DLCO- Verhältnis < 0,9 Anzahl (%)
T2/T1	11	0,80	1,00	0,98	1,15	0,13	4 (36,4)
T3/T1	9	0,74	0,95	1,02	1,52	0,22	2 (22,2)
T4/T1	8	0,71	1,02	1,01	1,25	0,15	1 (12,5)

Tabelle 3.3.3-2 Verhältnis DLCO vor und nach TBI der Patienten mit AML, CR (1), 8 Gy

3.3.4 Kreatinin als Marker der Nierenfunktion der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung

Der wichtige Parameter für die Nierenfunktion, das Serum-Kreatinin, wurde auch in der Kleingruppe betrachtet.

So zeigte sich vor Beginn der Therapie ein Durchschnittskreatininwert von 0,81 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,17 mg/dl. Mit einem Maximum des Kreatinins von 1,08 mg/dl wurde deutlich, dass bei allen zwölf Patienten kein pathologisch erhöhter Nierenwert nachzuweisen war. Das Minimum lag bei 0,56 mg/dl, der Median war 0,80 mg/dl. An T2 wurde von elf Patienten die Nierenfunktion bestimmt. So ergab der berechnete Mittelwert des Kreatinins 1,05 mg/dl (Standardabweichung 0,23 mg/dl, Median 0,99 mg/dl). Die Laborergebnisse reichten im Minimum von 0,73 mg/dl bis maximal 1,49 mg/dl. Auch sechs Monate nach Therapie waren noch elf Patienten für die Auswertung der Laborwerte erreichbar. Das durchschnittliche Kreatinin ergab 0,98 mg/dl mit der Standardabweichung von 0,14 mg/dl (Minimum 0,78 mg/dl, Median 0,98 mg/dl, Maximum 1,24 mg/dl). Zum Zeitpunkt T4 konnte von neun Patienten der Kreatininwert erhoben werden. Dieser lag im Mittel bei 0,88 mg/dl (Standardabweichung 0,18 mg/dl). Mit 0,55 mg/dl und 1,20 mg/dl wurden Minimum und Maximum angegeben (Median 0,85 mg/dl).

Nun wurden ebenfalls die Häufigkeiten der Kreatininwerte, die über dem labor-internen Referenzwert von 1,09 mg/dl lagen, ausgezählt. Vor Chemotherapie und TBI hatte keiner der zwölf untersuchten Patienten ein erhöhtes Kreatinin. Nach 3 Monaten waren bei vier der noch elf Patienten (36,4%) zählenden Gruppe die Laborwerte für die Nierenfunktion über dem Referenzwert. An T3 konnte bei drei Patienten (18,2%) eine Erhöhung festgestellt werden, zum Zeitpunkt T4 betraf es zwei von neun Patienten (22,2%). Veranschaulicht werden die Nierenfunktionswerte in Tabelle 3.3.4-1.

Kreatinin zum Zeit- punkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard- Abweichung	Kreatinin > 1,09 mg/dl Anzahl (%)
T1	12	0,56	0,80	0,81	1,08	0,17	0 (0,0)
T2	11	0,73	0,99	1,05	1,49	0,23	4 (36,4)
T3	11	0,78	0,98	0,98	1,24	0,14	2 (18,2)
T4	9	0,55	0,85	0,88	1,20	0,18	2 (22,2)

Tabelle 3.3.4-1 Serum-Kreatinin in mg/dl der Patienten mit AML, CR (1), 8 Gy

3.3.5 ALAT und ASAT als Parameter der Leberfunktion der Patienten mit AML in CR (1) und 8 Gy-Bestrahlung

Die statistischen Maßzahlen der Leberfunktion und mögliche Erhöhungen für die beiden relevanten Parameter ALAT und ASAT werden in Tabelle 3.3.5-1 gezeigt.

Für ALAT konnte vor Beginn der Therapie ein durchschnittlicher Wert von 48 U/l mit der Standardabweichung 24 U/l errechnet werden. Minimum und Maximum ergaben 22 U/l und 102 U/l, der Median 42 U/l. An T2 betrug der mittlere Wert für ALAT 27 mg/dl und die Standardabweichung 13 mg/dl (Minimum 15 mg/dl, Median 24 mg/dl, Maximum 64 mg/dl). Mit einem Durchschnittswert von 29 U/l (Standardabweichung 11 U/l) wurde sechs Monate nach Therapie die ALAT bestimmt (Minimum 17 U/l, Median 26 U/l, Maximum 53 U/l). An T4 betrug der mittlere ALAT-Wert 51 U/l mit einer Standardabweichung von 58 U/l. Die im Labor gemessenen Minimal- und Maximalwerte für das Leberenzym waren 17 U/l und 208 U/l.

Die etwas weniger spezifische ASAT konnte vor Therapiebeginn mit 27 U/l (Standardabweichung 11 U/l) im Durchschnitt bestimmt werden. Der Median war mit 27 U/l ähnlich dem mittleren ASAT-Wert. Das Minimum der ASAT lag bei 10 U/l, das Maximum bei 54 U/l. Nach drei und nach neun Monaten lagen die beiden Durchschnittswerte für ASAT nahe beisammen. So betrug dieser an T2 23 U/l (Standardabweichung 9 U/l, Minimum 10 U/l, Median 21 U/l, Maximum 38 U/l) und an T3 24 U/l (Standardabweichung 9 U/l, Minimum 13 U/l, Median 22 U/l, Maximum 47 U/l). Für die neun Patienten, die zum Zeitpunkt T4 für die Nachuntersuchung zur Verfügung standen, ergab sich ein Durchschnittswert für die ASAT von 27 U/l und eine Standardabweichung von 21 U/l (Minimum 13 U/l, Median 21 U/l, Maximum 84 U/l).

Außerdem wurden auch hier wieder mögliche Erhöhungen der Transaminasen über die geschlechtsspezifischen Normwerte erfasst. So zeigte sich vor TBI bei sieben der zwölf Patienten (58,3%) bereits eine ALAT-Erhöhung. Zu T2 und T3 waren bei jeweils einem der elf Patienten (9,1%) eine erhöhte ALAT nachweisbar. Ein Jahr nach Beendigung der Therapie wurden bei zwei von neun Patienten (22,2%) eine ALAT über der internen Norm gemessen.

Für die ASAT konnte lediglich an T1 bei einem von zwölf (8,3%) sowie an T4 bei einem von neun Patienten (11,1%) eine Erhöhung gezeigt werden. Zwischenzeitlich an T2 und T3 zeigte keiner der jeweils elf Patienten eine erhöhte ASAT.

Leberparameter	Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard-Abweichung	Erhöhung ALAT/ASAT Anzahl (%)
ALAT	T1	12	22	42	48	102	24	7 (58,3)
	T2	11	15	24	27	64	13	1 (9,1)
	T3	11	17	26	29	53	11	1 (9,1)
	T4	9	17	28	51	208	58	2 (22,2)
ASAT	T1	12	10	27	27	54	11	1 (8,3)
	T2	11	10	21	23	38	9	0 (0,0)
	T3	11	13	22	24	47	9	0 (0,0)
	T4	9	13	21	27	84	21	1 (11,1)

Tabelle 3.3.5-1 ALAT und ASAT in U/l der Patienten mit AML, CR (1), 8 Gy

3.4 Kollektiv bestehend aus Patienten mit autologer HSCT

Im nachfolgenden wird die deskriptive Statistik für Patienten ausgewertet, die allesamt mit autologen Stammzellen transplantiert wurden.

3.4.1 Charakteristik der Patienten mit autologer HSCT

Von der insgesamt nur sechs Patienten zählenden Gruppe war die Zweidrittelmehrheit männlich, ein Drittel weiblich. Die Altersspanne reichte von minimal 53 bis zum Maximum von 64 Jahren. Das mittlere Alter berechnete sich mit 57,8 Jahren mit einer Standardabweichung von 4,1 Jahren, der Median betrug 57 Jahre.

Alle Patienten dieser Gruppe, die mit einer autologen Spende therapiert wurden, litten an einem Mantelzelllymphom. Dadurch erhielten diese sechs Patienten neben der identischen Transplantationsform auch dieselbe Chemotherapie nach dem MAC-Regime. Da bei einer autologen Spende durch die patienteneigenen Stammzellen keine GvHD auftreten kann, war somit auch keine darauf ausgerichtete Prophylaxe notwendig.

Die autolog transplantierten Patienten wurden mehrheitlich mit 10 Gy bestrahlt. Fünf der insgesamt sechs Personen zählenden Gruppe (83,3%) erhielten diese Gesamtdosis. Einen Einzelnen (16,7%) unterzog man einer Strahlendosis von 12 Gy.

Diese Eigenschaften werden in Tabelle 3.4.1-1 gezeigt.

	Anzahl	Prozent (%)
Geschlecht		
weiblich	4	66,7
männlich	2	33,3

Alter bei TBI in Jahre		
Minimum	53	
Median	57	
Mittelwert	57,8	
Maximum	64	
TBI-Dosis		
2 Gy	0	0,0
4 Gy	0	0,0
8 Gy	0	0,0
10 Gy	5	83,3
12 Gy	1	16,7
Feldgröße		
10 x 40 cm ²	4	66,7
40 x 40 cm ²	2	33,3

Tabelle 3.4.1-1 Charakteristika der Patienten mit autologer HSCT

Was den Status der Patienten vor Beginn der Therapie betrifft, befanden sich vier der sechs (66,7%) in CR (1). Von den restlichen zwei Patienten (33,3%) konnte nachträglich kein Status erhoben werden.

Das Ein-Jahres-Überleben betreffend zeigte sich die Verteilung wie folgt: Das Überleben ein Jahr nach Therapie konnte bei vier der sechs Patienten geprüft werden. So waren diese vier Patienten (100,0%) alle am Leben. Die übrigen zwei wurden bis zum Zeitpunkt der Erstellung der Tabelle kein Jahr nachgesorgt.

Beim Erheben des Status ein Jahr nach HSCT war es trotz des Wissens über das Ein-Jahres-Überleben bei zwei Patienten (50,0%) nicht möglich, diesen zu erfassen. So zeigt sich, dass sich jeweils ein Patient (je 25,0%) ein Jahr nach Therapie in CR bzw. PR befand. Die beiden übrigen Patienten konnten kein Jahr nachgesorgt werden.

In der nachfolgenden Tabelle 3.4.1-2 werden Status der Erkrankung und Ein-Jahres-Überleben veranschaulicht.

	Anzahl	Prozent (%)
Status vor HSCT		
CR (1)	4	66,7
Rezidiv	0	0,0
fortg. Erkrankung	0	0,0
keine Angaben	2	33,3
Ein-Jahres-Überleben		
am Leben	4	100,0
verstorben	0	0,0
kein Jahr	2	-

Status ein Jahr nach HSCT		
CR	1	25,0
PR	1	25,0
Rezidiv	0	0,0
verstorben	0	0,0
keine Angaben	2	50,00
kein Jahr Nachbeobachtung	2	-

Tabelle 3.4.1-2 Erkrankungsstatus und Ein-Jahres-Überleben der Patienten mit autologer HSCT

3.4.2 Strahlentherapeutische Eigenschaften der Patienten mit autologer HSCT

Die rein auf die Lunge einwirkende Strahlendosis reichte von einem Minimum von 8,25 Gy bis zum Maximum von 9,25 Gy. Durchschnittlich bestrahlte man das Lungengewebe mit 8,76 Gy (Standardabweichung von 0,38 Gy). Der Median war mit 8,79 Gy ähnlich dem Mittelwert.

Die Messung der Körperdicke ergab durchschnittlich 22,3 cm mit einer Standardabweichung von 2,6 cm. Die geringste Dicke der sechs Patienten lag bei 18,0 cm. Das Maximum der Patientendicke wurde mit 25,0 cm angegeben. Der Median lag mit 23,0 cm nahe dem Mittelwert.

Die für verschriebene Dosis zu applizierenden Monitoreinheiten des LINAC lagen im Schnitt bei 4594 MUs, mit einem Minimum von 2182 MUs und einem Maximum von 5880 MUs. Mit 5722 MUs wurde der Median berechnet.

Wie in 3.2 und 3.3 auch schon beschrieben, wurde die Dosisrate sowohl für die Körpermitte als auch für die Lunge ausgewertet.

Zunächst ergab sich für die Dosisleistung am LINAC von 485 MUs/min in der Patientenmitte eine durchschnittliche Dosisrate von 1,01 Gy/min und einer Standardabweichung von 0,03 Gy/min (Minimum 0,99 Gy/min, Median 1,01 Gy/min, Maximum 1,05 Gy/min). Für 600 MUs/min zeigte sich eine Dosisrate im Mittel von 1,28 Gy/min mit einer Standardabweichung von 0,02 Gy/min (Minimum 1,24 Gy/min, Median 1,29 Gy/min, Maximum 1,30 Gy/min). Bei beiden Strahlendosierungen am LINAC wurde die Dosisrate von je einem Patienten nicht erfasst.

Bei 485 MUs/min berechnete man eine Durchschnittsdosisrate, die auf die Lunge wirkte, von 1,17 Gy/min, Standardabweichung gleich 0,03 Gy/min (Minimum 1,14 Gy/min, Median 1,17 Gy/min, Maximum 1,22 Gy/min). Mit durchschnittlich 1,45 Gy/min und einer Standardabweichung von 0,04 Gy/min wurde die Dosisrate der Lunge bei 600 MUs/min angegeben (Minimum 1,41 Gy/min, Median 1,45 Gy/min, Maximum 1,51 Gy/min). Auch die Dosisrate der Lunge für beide Dosisleistungen am LINAC konnte nur von fünf der sechs Patienten mittels der Excel-Tabellen der Physiker erhoben werden.

In Tabelle 3.4.2-1 werden die Eigenschaften der Strahlentherapie veranschaulicht dargestellt.

	Lungendosis [Gy]	Körperdicke [cm]	Dosisrate [Gy/min]			
			Patientenmitte		Lunge	
			LINAC 485 [MUs/min]	LINAC 600 [MUs/min]	LINAC 485 [MUs/min]	LINAC 600 [MUs/min]
Anzahl Pa- tienten	6	6	6	6	6	6
Minimum	8,25	18,0	0,99	1,24	1,14	1,41
Median	8,79	23,0	1,01	1,29	1,17	1,45
Mittelwert	8,76	22,3	1,01	1,28	1,17	1,45
Maximum	9,25	25,0	1,05	1,30	1,22	1,51
Standard- abweichung	0,38	2,6	0,03	0,02	0,03	0,04

Tabelle 3.4.2-1 Strahlentherapeutische Eigenschaften der Patienten mit autologer HSCT

Die Verteilung auf die beiden unterschiedlich großen Bestrahlungsfelder erfolgte wie in Tabelle 3.4.1-1 dargestellt. Vier der insgesamt sechs Patienten (66,7%) erhielten die Bestrahlung auf dem kleineren, 10 x 40 cm² messenden Feld. Auf einem Feld von 40 x 40 cm² Größe wurden zwei weitere Patienten (33,3%) therapiert (siehe Tabelle 3.4.1-1).

Von den insgesamt sechs Patienten, die sich in dieser Kleingruppe befanden, erhielt keiner in einer vorherigen Therapie bezüglich dieser oder einer anderen Erkrankung eine Bestrahlung. Die für diese Dissertationsschrift relevante TBI war somit die einzige an den sechs Patienten durchgeführte Radiatio.

3.4.3 Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfung der Patienten mit autologer HSCT

Auch für diese Kleingruppe soll zunächst ein Blick auf die Lungenfunktion anhand der DLCO geworfen werden.

Für die Auswertung der Lungenfunktion vor TBI konnte lediglich von drei Patienten ein Ergebnis der Lungendiagnostik gefunden werden. Bei diesen drei Patienten ergab sich eine mittlere DLCO von 82,4% mit einer Standardabweichung von 2,8%. Die minimale Lungenfunktion in Bezug auf die DLCO lag bei 80,0%, das Maximum bei 85,4%. Mit 81,7% befand sich der Median nahe dem Mittelwert. Drei Monate nach TBI und somit an T2 konnte von einem Patienten die Lungenfunktion herangezogen werden. Dessen DLCO lag bei 69,6%. Sowohl zum Zeitpunkt T3 als auch an T4 war von keinem der sechs in der Gruppe befindlichen Patienten eine Diagnostik bezüglich der Lungenfunktion vorhanden.

In Hinsicht auf eine Verschlechterung der Lungenfunktion anhand einer DLCO kleiner 80% zeigte sich, dass bei den erfassten drei Patienten vor TBI eine solche nicht bestand. Bei dem einen für die Auswertung an T2 noch zur Verfügung stehenden Patienten bestand eine verminderte Lungenfunktion. Für die Darstellung der DLCO-Auswertung siehe Tabelle 3.4.3-1.

DLCO zum Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard-Abweichung	DLCO < 80% Anzahl (%)
T1	3	80,0	81,7	82,4	85,4	2,8	0 (0,0)
T2	1	69,6	69,6	69,6	69,6	-	1 (100,0)
T3	0	-	-	-	-	-	
T4	0	-	-	-	-	-	

Tabelle 3.4.3-1 DLCO in % der Patienten mit autologer HSCT

Für das Verhältnis der Lungenfunktion anhand der DLCO vor und nach der durchgeführten Bestrahlung ergab sich aus den vorliegenden Dokumenten lediglich ein Wert. Für das Verhältnis von T2 zu T1 konnte von einem Patienten die Auswertung durchgeführt werden. Dessen Ergebnis lag bei 0,85. Siehe hierfür Tabelle 3.4.3-2.

Verhältnis DLCO	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard-Abweichung	DLCO-Verhältnis < 0,9 Anzahl (%)
T2/T1	1	0,85	0,85	0,85	0,85	-	1 (100,0)
T3/T1	0	-	-	-	-	-	
T4/T1	0	-	-	-	-	-	

Tabelle 3.4.3-2 Verhältnis DLCO vor und nach TBI der Patienten mit autologer HSCT

3.4.4 Kreatinin als Marker der Nierenfunktion der Patienten mit autologer HSCT

Wie bereits in den Auswertungen unter 3.2 und 3.3 wurde auch für alle autologen Patienten die deskriptive Statistik für die Nierenfunktion anhand des Kreatinins berechnet.

Vor TBI wurde das Serumkreatinin von allen sechs autolog transplantierten Patienten im Labor bestimmt. Es zeigte sich ein Mittelwert von 0,94 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,20 mg/dl. Die Messweite reichte von minimal 0,64 mg/dl bis zum Maximum von 1,23 mg/dl und einem Median von 0,92 mg/dl. An T2 erhob man noch von fünf der sechs ursprünglichen Patienten den Nierenparameter. Im Durchschnitt lag dieser drei Monate nach Therapie bei 0,77 mg/dl, die Standardabweichung war mit 0,29 mg/dl berechnet worden (Minimum 0,28 mg/dl, Median 0,82 mg/dl, Maximum 1,02 mg/dl). Für die Messung des Kreatinins sechs Monate nach erfolgter Bestrahlung waren noch zwei Patienten erreichbar. Der Durchschnittskreatininwert lag bei 0,92 mg/dl, ebenso der Median. Die Standardabweichung ergab 0,19 mg/dl, das Minimum

0,78 mg/dl und das Maximum 1,05 mg/dl. Zum Zeitpunkt T4 bestimmte man das Kreatinin lediglich von einem Patienten. Dies wurde mit 1,06 mg/dl gemessen.

Zu allen vier Zeitpunkten ließ sich lediglich eine einzige Erhöhung des Kreatinins über den internen Laborgrenzwert feststellen. Diese Erhöhung lag bereits vor Durchführung TBI vor. In Tabelle 3.4.4-1 wird dies veranschaulicht.

Kreatinin zum Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard-Abweichung	Kreatinin > 1,09 mg/dl Anzahl (%)
T1	6	0,64	0,92	0,94	1,23	0,20	1 (16,7)
T2	5	0,28	0,82	0,77	1,02	0,29	0 (0,0)
T3	2	0,78	0,92	0,92	1,05	0,19	0 (0,0)
T4	1	1,06	1,06	1,06	1,06	-	0 (0,0)

Tabelle 3.4.4-1 Serum-Kreatinin in mg/dl der Patienten mit autologer HSCT

3.4.5 ALAT und ASAT als Parameter der Leberfunktion der Patienten mit autologer HSCT

Bei der Auswertung des Leberparameters ALAT konnte vor TBI auf die Laborwerte von allen sechs Patienten zurückgegriffen werden. Das leberspezifische Enzym betrug vor Beginn der Therapie im Durchschnitt 30 U/l mit einer Standardabweichung von 23 U/l, einem Minimum von 12 U/l und einem Maximum von 75 U/l. Der Median ergab 24 U/l. Zum Zeitpunkt T2 konnte bei fünf Patienten die Leberfunktion bestimmt werden. Es wurde eine durchschnittliche ALAT mit 40 U/l gemessen, Standardabweichung 21 U/l. Die untersuchten Werte reichten von minimal 16 U/l bis zu einem Maximum von 65 U/l, der Median war 35 U/l. Sechs Monate nach Therapie waren noch zwei Patienten für die Kontrollen greifbar. Bei diesen beiden Patienten wurde die ALAT mit 62 U/l und mit 349 U/l im Blut bestimmt. Der berechnete Mittelwert war mit 206 U/l identisch zum Median (Standardabweichung 144 U/l). Lediglich ein Patient stand für die Kontrolle ein Jahr nach durchgeführter Therapie zur Verfügung. Dessen ALAT wurde mit 136 U/l gemessen.

Auch die ASAT-Messung wurde vor TBI bei der gesamten sechs Patienten zählenden Gruppe durchgeführt. So ergab sich ein Durchschnittswert von 19 U/l mit einer Standardabweichung von 8 U/l. Die ASAT-Werte reichten von 11 U/l bis 33 U/l. Der Median wurde mit 19 U/l berechnet. Zu den Zeitpunkten T2, T3 und T4 wurde die ASAT nur noch bei jeweils einem Patienten bestimmt. Bei T2 lag sie bei 33 U/l, an T3 bei 177 U/l und an T4 bei 54 U/l. Alle gemessenen Werte der Leberparameter werden in Tabelle 3.4.5-1 verdeutlicht.

Leberpa- rameter	Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Minimum	Median	Mittelwert	Maximum	Standard- Abweichung	Erhöhung ALAT/ASAT Anzahl (%)
ALAT	T1	6	12	24	30	75	23	1 (16,7)
	T2	5	16	35	40	65	21	2 (40,0)
	T3	2	62	206	206	349	144	2 (100,0)
	T4	1	136	136	136	136	-	1 (100,0)
ASAT	T1	6	11	19	19	33	8	0 (0,0)
	T2	1	33	33	33	33	-	0 (0,0)
	T3	1	177	177	177	177	-	1 (100,0)
	T4	1	54	54	54	54	-	0 (0,0)

Tabelle 3.4.5-1 ALAT und ASAT in U/l der Patienten mit autologer HSCT

4 DISKUSSION

Die TBI dient in Kombination mit einer Chemotherapie der Vorbereitung auf eine Stammzelltransplantation bei malignen Erkrankungen, vor allem den Leukämien sowie den malignen Lymphomen.^{1-4, 7}

Da die Zahl der HSCTs in den letzten Jahren tendenziell angestiegen ist,¹²⁻¹⁴ lässt sich folgern, dass auch die Konditionierung mittels TBI häufiger durchgeführt wurde. Waren es laut DRST im Jahr 1998 in Deutschland insgesamt 1198 allogene Transplantationen, so wuchs die Zahl im Jahr 2006 bis auf 2060 HSCTs an.¹⁵ Auch im Jahr 2017 stieg die Anzahl allogener Stammzelltransplantationen um mehr als 50% auf 3330 Gesamt-HSCTs.¹²

Um die in dieser Dissertationsschrift lediglich angenommene Erhöhung der TBI-Anzahl zu belegen, fehlen jedoch aktuell mögliche Publikationen und Zahlen. Dennoch ist die TBI auch ohne diese Belege ein wichtiger Pfeiler der Konditionierung vor HSCT.^{1, 3, 7}

Gerade auch im Hinblick auf die neuartige Bestrahlungstechnik in der UMM ist eine Betrachtung möglicher auftretender Nebenwirkungen und Komplikationen der TBI von Bedeutung. Retrospektiv soll im Rahmen dieser Dissertationsschrift ein Vergleich zu bereits durchgeführten Studien hinsichtlich der Auswirkung einer Ganzkörperbestrahlung auf verschiedene Organfunktionen angestrebt werden.

4.1 Demographische, onkologische und strahlentherapeutische Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs

Das aus insgesamt 46 Patienten bestehende Kollektiv setzte sich aus 63,0% männlichen und 37,0% weiblichen Personen zusammen. Das mediane Alter der untersuchten Kohorte lag bei 55,0 Jahren. Im Vergleich zu nationalen sowie internationalen Studien in diesem Fachbereich war die Geschlechterverteilung denen entsprechend.^{16, 17, 19, 26, 43, 44, 86-89} Das mediane Alter hingegen lag deutlich über dem anderer Studien, da häufig sowohl Kinder als auch Jugendliche im Gegensatz zu dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit eingeschlossen wurden. Das mediane Alter berechnete sich daher oftmals in den 30er Jahren.^{10, 16-18, 26, 35, 61, 63, 90, 91} Hier lässt sich diskutieren, ob ein Ausschluss von Kindern und Jugendlichen einen Vorteil ergibt. Ein rein aus Erwachsenen bestehendes Kollektiv könnte als homogener betrachtet werden und im Vergleich zu einer Gruppe aus Kindern bzw. Jugendlichen beispielsweise unterschiedliche Ressourcen bezüglich der Heilung oder Reaktion auf Therapien aufweisen. Dies könnte ein neuer Ansatz für eine weitere Untersuchung darstellen.

Die für die Durchführung einer Konditionierung mit TBI und Chemotherapie und anschließender HSCT verantwortlichen Grunderkrankungen waren in dieser Patientengruppe mit 67,4% mehrheitlich die akuten Leukämien. Des Weiteren therapierte man sieben Patienten mit einem MDS (15,2%) und sechs Patienten (13,0%) mit einem MZL, welches zur Gruppe der NHL zählt und in vielen Studien nicht explizit aufgeführt wurde. Jeweils ein Patient mit einem Hodgkin-Lymphom bzw. einer CMML (je 2,2%) erhielt eine Kombination aus TBI, Chemotherapie und HSCT. Die Bedeutung und dadurch bedingt eine vermehrte Anwendung der TBI vor allem bei Patienten mit Leukämien zeigten auch Studien von Igaki et al., Miralbell et al. und Ozsahin et al..^{17, 26, 43} In der Datenanalyse aus dem DRST von Heinzelmann et al. arbeitete sich ebenfalls heraus, dass die TBI hauptsächlich bei Patienten mit einer akuten Leukämie angewen-

det wird.¹

In Bezug auf die Spenderform lässt sich kein eindeutiger Vergleich zu anderen publizierten Studien ziehen. Wurden in dieser Patientengruppe deutlich mehr allogene (87,0%) als autologe (13,0%) Stammzellen transplantiert, sind in publizierten Studien ebenso Kohorten mit einer Verteilung ähnlich dieser untersucht worden.^{17, 19, 20, 44, 54, 63, 71} Allerdings wurden auch Daten verarbeitet, bei denen Patientenkollektive mit einer höheren Anzahl autologer als allogener HSCT behandelt wurden.^{16, 22, 43, 78} In vielen Studienprotokollen wurde von Anfang an nur eine Spenderform betrachtet und dadurch eine mögliche Verzerrung in Folge der Transplantationsart ausgeschlossen.^{10, 11, 18, 26, 59, 62, 66, 67, 75} Um diesen Effekt einmal außenvorzulassen, wurden auch hier die autolog transplantierten Patienten sowie die Patienten mit einer AML in CR (1) mit 8 Gy TBI separat untersucht. Dies wird unter 4.7 näher betrachtet.

In Bezug auf die Konditionierung mittels TBI und Chemotherapie lassen sich die Patienten wie folgt unterteilen: die Mehrzahl der Patienten, nämlich 56,5%, erhielt eine Gesamtdosis der TBI von 8 Gy, gefolgt von 17,4% und 10,9% mit 12 Gy bzw. 10 Gy. Die Chemotherapie erfolgte nach Standarddosierungen. Diese Art der Konditionierung wird MAC genannt.⁹² Mit Intensitäten von 2 Gy bzw. 4 Gy wurden 8,7% bzw. 6,5% der Kohorte bestrahlt. Neben der Reduktion der TBI-Dosis war bei diesen insgesamt 15,2% auch die Intensität der Chemotherapie reduziert. Man spricht hier von einer RIC.⁹²

Mit etwas über 20,0% lag die Anzahl der Patienten, die eine RIC erhielten, bei Munker et al. etwas höher als in der hier untersuchten Gruppe. Dabei muss beachtet werden, dass unter dieses Regime neben Patienten mit einer TBI von 6 Gy auch solche ohne Bestrahlung mit rein medikamentöser Konditionierung fielen.⁹³ Weitere Unterscheidungen innerhalb der Regime, zum Beispiel in Bezug auf die Dosierung oder Kombination verschiedener Chemotherapeutika, zeigten sich ebenfalls in den Publikationen. Die Ergebnisse wurden dennoch für die übergreifenden Konditionierungen RIC und MAC und nicht für die Untergruppen erhoben.⁹⁴⁻⁹⁶ In zahlreichen Studien ergab sich eine gleichmäßige Verteilung zwischen beiden Konditionierungsregimen.^{95, 97-99}

Hinsichtlich der GvHD-Prophylaxe lässt sich sagen, dass die hier mehrheitlich verwendete Kombination (43,5%) aus CyA und MTX auch in zahlreichen Studien wiederzufinden war.^{9, 19, 20, 23, 33, 47, 100} Bei etwa einem Drittel des hier untersuchten Patientenkollektivs (37,5%) trat eine GvHD auf, welche sich bei der überwiegenden Mehrheit (93,3%) innerhalb der ersten einhundert Tage nach HSCT manifestierte und demnach als akute GvHD bezeichnet wurde. Dieses Auftreten lag deutlich unter dem, was in Studien von Belkacemi et al. und Ozsahin et al. veröffentlicht wurde. Hier entwickelte sich eine akute GvHD mit einer Häufigkeit von 60,17% bzw. 54,17%.^{16, 43} In einem Review der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) zeigte sich eine akute GvHD bei 30% bis 50% der Stammzell-Empfänger.⁸⁵

Das Ein-Jahres-Überleben der 34 Patienten in dieser Kohorte mit einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr betrug 73,5%. Neun der 34 Patienten verstarben in diesem Zeitraum (26,5%). Ähnliche Zahlen wurden auch in einer Studie von Bölling et al. nachgewiesen. Innerhalb des ersten Jahres verstarben 25,3%.²⁴ Bei Copelan et al. sowie Singh et al. betrug das Gesamtüberleben ein Jahr nach Therapie 65,00% und lag somit etwas unter dem in dieser Analyse.^{8, 35} In vielen weiteren Studien betrug die Nachbeobachtungszeit der Patienten mehr als ein Jahr, wobei das Ein-Jahres-Überleben nicht erfasst wurde. Es

wurde im Gegenzug dazu häufig ein Fünf-Jahres-Überleben angegeben, welches mit um die 45,0% berechnet wurde.^{10, 16, 19, 20, 23, 39, 50} Um einen Vergleich mit der verfügbaren Datenlage anstellen zu können, müsste unser Patientenkollektiv weiter beobachtet und der Gesamt-Nachsorgezeitraum verlängert werden.

Am zu Beginn festgelegten Stichtag waren nach einem durchschnittlichen Nachsorgezeitraum von 17,2 Monaten 50,0% der untersuchten Patienten am Leben. 60,9% der Patienten verstarben an nicht näher definierten nicht-pulmonalen Ursachen.

Vergleicht man den Status der Erkrankung vor HSCT mit dem ein Jahr nach durchgeführter Transplantation lässt sich erkennen, dass die Remissionsrate gestiegen ist. Vor HSCT betrug diese für CR 56,6%, ein Jahr später lag sie bei CR und PR bei insgesamt 76,0%. Die Zahl der Rezidive innerhalb des ersten Jahres nach HSCT ist von 15,2% auf 12,0% gesunken. Bei Copelan et al. war die Rezidiv-Rate nach einem Jahr mit 20,0% beinahe doppelt so hoch wie im hier untersuchten Kollektiv.⁸ Auch bei Belkacemi et al. und Ozsahin et al. ergaben sich eine deutlich höhere Anzahl an Rezidiven. Hier traten diese in einem Zeitraum von einem bis 99 Monate bzw. einem bis 28 Monate nach Therapie bei 37,0% bzw. 25,0% der Patienten auf.^{16, 43} In einer Studie von Sanz et al. für die European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) aus dem Jahr 2007 ergab sich eine 5-Jahres-Rezidiv-Inzidenz von 23,04%. Anders als in der Patientengruppe für diese Dissertationsschrift erhielten bei Sanz et al. nur etwa ein Drittel der Patienten eine TBI im Rahmen der Konditionierung.¹⁰⁰ Nun lässt sich diskutieren, ob die Rezidiv-Raten lediglich aufgrund des Studiendesigns mit längerer Beobachtungszeit über denen in dieser Dissertationsschrift liegen oder aber der verwendeten Bestrahlungstechnik zu Gute geschrieben werden können. Hinzu kommt, dass zwölf unserer Patienten für die Berechnung am Stichtag noch keine zwölf Monate nachgesorgt und demnach nicht beachtet worden waren. Auch stellt sich die Frage, ob bei Sanz et al. eventuell vermehrt Rezidive in der Patientengruppe ohne TBI auftraten. Diese lässt sich jedoch aus den veröffentlichten Ergebnissen nicht beantworten.¹⁰⁰

4.2 Strahlentherapeutische Eigenschaften des untersuchten Patientenkollektivs

Durch den Einsatz von Lungenblöcken aus Blei bei Patienten, die eine Gesamtdosis von 10 Gy bzw. 12 Gy erhielten, konnte die auf die Lunge einwirkende Bestrahlungsdosis bei allen Patienten unter 10 Gy gesenkt werden.³¹ Die maximale Dosis, die bei einem Patienten auf die Lunge wirkte, betrug dabei 9,81 Gy, der Median war 9,04 Gy. In vielen Studiengruppen wurde die Lungendosis mit Hilfe unterschiedlicher abschirmender Methoden ebenfalls unter 10 Gy gesenkt. So dienten bei Della Volpe et al. die patienteneigenen Arme als Block zur Verringerung der Lungendosis. Dadurch erhielt ein Großteil der Patienten weniger als 10 Gy, der Median der Lungendosis lag hier bei 9,4 Gy. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten mit einer Dosis höher als 9,4 Gy vermehrt an pulmonalen Komplikationen verstarben als solche, bei denen die Lungendosis weniger als 9,4 Gy betrug.⁴⁷ Auch bei Lohr et al. senkte man die Lungendosis mittels Blöcke zwischen 9 Gy und 10,5 Gy. Hier erhielten die Patienten Gesamtdosen der TBI kleiner 12 Gy, 12 Gy bis 14 Gy, 14 Gy bis 15 Gy oder mehr als 15 Gy. In dieser Studie wurde gezeigt, dass die letalen pulmonalen Komplikationen keinen statistischen Zusammenhang zu den unterschiedlichen

TBI-Regimen aufweisen.¹⁰ Ozsahin et al. verwendeten Bleiblocke um die Lungendosis bei einer Gesamtdosis von 12 Gy, die fraktioniert verabreicht wurde, auf 9 Gy zu reduzieren. Verglichen wurde mit einer Einzelbestrahlung von 10 Gy und einer Lungendosis von 8 Gy. Es zeigte sich auch hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,37$) in der Anzahl aufgetretener interstitieller Pneumonien in Abhängigkeit der Bestrahlungsform.¹⁸

4.3 Lungenfunktionsprüfung des untersuchten Patientenkollektivs

Für die Prüfung der Lungenfunktion wurde das Augenmerk auf die Diffusionskapazität gelegt. Diese wurde bereits vor TBI von allen Patienten erhoben und diente als Referenzwert für die Ergebnisse aus der Lungenfunktionsprüfung, die nach Durchführung der Ganzkörperbestrahlung nach drei, sechs und zwölf Monaten erneut getestet wurde. Man legte zu Beginn fest, dass eine DLCO kleiner 80% pathologisch sei. Dieser Grenzwert zählte auch für die nachfolgenden drei Überprüfungen. So war bei 69,1% der Patienten bereits vor TBI die DLCO eingeschränkt und betrug weniger als 80%. Zum ersten Messzeitpunkt nach Bestrahlung war dies bei 80,7% der Patienten der Fall. Auch zu den Zeitpunkten T3 und T4 wurden bei 86,7% und 89,5% der Patienten pathologische Lungenfunktionswerte gemessen. In Studien von Jain et al. und Savani et al. wurde ebenfalls eine DLCO kleiner 80% als pathologisch gewertet.^{62, 90} Vergleich man die Ergebnisse der Untersuchungsgruppe dieser Dissertationsschrift mit denen von Jain et al., so zeigte sich, dass in deren Kollektiv lediglich 6,3% der Patienten vor Transplantation eine eingeschränkte Lungenfunktion in Bezug auf die Diffusionskapazität aufwiesen. Zu deren Nachsorgezeitpunkten nach drei und fünf Jahren stieg die Anzahl der pathologisch getesteten Lungenfunktionen zunächst auf 19,6% und 21,0% an, um dann nach zehn und 15 Jahren wieder auf 0,7% und 0,0% zu sinken.⁶² Bei elf von 69 Patienten (entspricht 15,94%) wurde bei Savani et al. vor TBI eine verminderte Lungenfunktion bezüglich der DLCO berechnet. Hier zeigte sich zunächst nach einem und nach drei Jahren ein Rückgang der Patientenanzahl mit einer DLCO unter 80% auf 14,49% und 11,59%. Zum fünften Jahr nach TBI stieg die Häufigkeit der pathologischen Lungentestung allerdings wieder leicht auf 14,49% an.⁹⁰ In einer zweiten Studie von Savani et al. ergab sich bei 32,0% der Patienten eine verminderte DLCO kleiner 85% vor Durchführung der Ganzkörperbestrahlung.⁹¹ Da Savani et al. in beiden ihrer Studien eine DLCO kleiner 60% als Ausschlusskriterium festgelegt hatten, sind im Gegensatz zum Patientenkollektiv, welches in dieser Analyse betrachtet wurde, weniger starke Einschränkungen der Lungenfunktion nicht mit in die Berechnungen eingeflossen.^{90, 91} Durch den Ausschluss dieser Patienten könnte die tendenzielle Verbesserung hinsichtlich der Lungenfunktion im Gegensatz zu dem hier untersuchten Patientenkollektiv erklärt werden. Einige der hier betrachteten Patienten wiesen vor TBI eine deutlich geringere DLCO als 60% auf. Selbst wenn zu den Nachbeobachtungszeitpunkten eine Verbesserung über 60% aufgetreten war und somit weiterhin unterhalb des Referenzwertes von 80% lag, wurde diese als pathologisch angesehen.

In der 2006 veröffentlichten Arbeit werteten Savani et al. Daten von Patienten aus, die auch nach TBI zu allen Zeitpunkten erreichbar und somit bei einer Lungenfunktionsprüfung erhoben wurden. Somit war die untersuchte Gruppenanzahl immer identisch.⁹⁰ Im Vergleich dazu verringerte sich die Patientenanzahl in der in dieser Arbeit untersuchten Gruppe von T1 zu T4 immer weiter aufgrund verstorbener oder für weitere Untersuchungen nicht erreichbarer Pati-

enten. Dies könnte ebenso wie das Ausschlusskriterium einer DLCO unter 60% die Diskrepanz der Datenlage zwischen den bereits veröffentlichten Studien von Savani et al. erklären.^{90, 91} Hinzu kommt, dass die Intervalle der durchgeführten Lungenfunktionsprüfungen in dieser Dissertationsschrift im Bereich von Monaten liegen, allerdings sowohl bei Jain et al. als auch bei Savani et al. im Abstand von Jahren nach TBI erfolgten.^{62, 90} Ein Vergleich lässt sich somit aufgrund unterschiedlicher Nachbeobachtungszeiten schwierig ziehen. Dennoch könnte sich aus der vorliegenden Datenlage schließen lassen, dass bei einem längeren Nachsorgezeitraum auch in der hier untersuchten Studiengruppe eine tendenzielle Verbesserung der DLCO eintreten würde.

Da in dieser Dissertationsschrift das Augenmerk auf Komplikationen infolge der neuartigen Bestrahlungstechnik liegt, wurde eine mögliche Abhängigkeit der Lungenfunktionseinschränkung in Form einer DLCO kleiner 80% und der TBI-Dosis überprüft. Der p-Wert lag zu allen drei Nachbeobachtungen mit $p=0,3463$ an T1, $p=0,3676$ an T2 und $p=0,2632$ an T4 über dem festgelegten Signifikanzniveau und war somit nicht signifikant. Eine verringerte DLCO-Funktion trat nicht vermehrt in Zusammenhang mit einer bestimmten Bestrahlungsdosis auf. Ebendies wurde auch für die Lungendosis untersucht. Diese betrug im Durchschnitt 8,53 Gy (Standardabweichung 1,55 Gy). Das Ergebnis war zu dem der Gesamt-TBI-Dosis identisch. Sowohl $p=0,9369$ nach drei Monaten als auch die p-Werte nach sechs und zwölf Monaten mit $p=0,3246$ und $p=0,5252$ waren nicht statistisch signifikant. Als mögliche Ursache für eine DLCO kleiner 80% konnte die Lungendosis in unserem Patientenkollektiv somit nicht angesehen werden. Daraus lässt sich schließen, dass die neue Bestrahlungstechnik keinen negativen Einfluss auf die Lungenfunktionseinschränkung hat.

Um die Lungenfunktion weiter zu prüfen, wurde nicht nur die rein gemessene DLCO bewertet, sondern deren Messergebnisse nach TBI im Verhältnis zum patienteneigenen Referenzwert der DLCO vor Bestrahlung bestimmt. Die Mittelwerte ergaben im Verhältnis T2 zu T1 0,99 (Standardabweichung 0,16), T3 zu T1 1,01 (Standardabweichung 0,17) und T4 zu T1 0,88 (Standardabweichung 0,13). Ein Quotient kleiner 0,9 wurde als relevante Verschlechterung der Lungenfunktion festgelegt. In dieser Patientengruppe zeigte sich demnach, dass sowohl zu T2 und T3 im Durchschnitt keine Verschlechterung der Lungenfunktion auftrat. Lediglich nach einem Jahr waren die DLCO-Verhältnisse etwas unterhalb des Referenzwertes. Die Anzahl der Patienten, bei denen das Verhältnis der DLCO zum Zeitpunkt T2 zu T1 kleiner 0,9 war, betrug 56,67%. Zum Zeitpunkten T3 und T4 im Verhältnis zu T1 wiesen deutlich weniger, nämlich 18,2% bzw. 16,7% eine Verschlechterung der Lungenfunktion von mehr als 10% auf. Im Laufe der Nachuntersuchungen reduzierte sich die Anzahl der pulmonalen Verschlechterungen deutlich, obwohl der Durchschnitt knapp unter dem festgelegten Grenzwert lag.

In den bereits erwähnten Studien von Jain et al. und Gore et al. verglich man ebenfalls den gemessenen Lungenfunktionsparameter DLCO vor und nach TBI bzw. HSCT.^{62, 63}

Bei Gore et al. definierte man jedoch keinen Grenzwert, ab welchem eine Verschlechterung von Relevanz wäre. Die Patienten wurden sechs Monate nach Durchführung der HSCT zur Kontrolle einbestellt. Hier zeigte sich im Verlauf ein Abfall der DLCO sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten, sodass ein Verhältnis mit durchschnittlich etwa 0,75 bzw. 0,70 der ursprünglichen pulmonalen Funktion berechnet wurde. Zwar verbesserte sich diese zu den weiteren

Kontrollterminen nach 18 und 24 Monaten wieder, sie blieb mit einem mittleren Verhältnis von knapp 0,80 allerdings weiterhin unter dem Ausgangswert, so dass die Verschlechterung der DLCO zu allen Messzeitpunkten signifikant war. Insgesamt lag zu den Kontrollterminen das Verhältnis der DLCO-Messungen aller Patienten unter 0,9, welches unserem Referenzwert entspricht.⁶³

Bei Jain et al. hingegen setzte man als klinische Signifikanz eine Verschlechterung von mehr als 10% zum Ausgangswert der DLCO vor TBI fest.⁶² Dies entspricht unserem Verhältnis der post- zu prä-HSCT erhobenen DLCO von kleiner 0,9. Eine relevante Verschlechterung in der DLCO ließ sich anhand dieses Grenzwertes nur zur Nachbeobachtung nach fünf Jahren feststellen. Hier ergab sich ein Durchschnitts-DLCO-Verhältnis von 0,88. Sowohl bei den Kontrollen nach drei und zehn als auch nach 15 Jahren wurde ein Verhältnis der durchschnittlichen Diffusionskapazität von über 90% berechnet.⁶² Ein Vergleich zwischen unseren Ergebnissen und den Langzeitergebnissen von Jain et al. ist aufgrund des unterschiedlichen Nachsorgezeitraums schwer möglich. Bei Gore et al. hingegen lassen sich unsere und deren Ergebnisse zu den Zeitpunkten sechs und zwölf Monate nach erfolgter Therapie gegenüberstellen. Nach sechs Monaten ergab die Prüfung der Lungenfunktion im Durchschnitt unserer Patientenkohorte ein DLCO-Verhältnis von 1,01 (Standardabweichung 0,17). Dementsprechend hatte sich die pulmonale Funktion nach erfolgter Therapie nicht verändert. Bei Gore et al. war dies jedoch der Fall. Hier berechnete sich ein durchschnittliches Verhältnis der DLCO von etwa 0,75. Die Lungenfunktion verschlechterte sich innerhalb der ersten sechs Monate nach Transplantation um 25%. Auch nach zwölf Monaten zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der Lungenfunktion der hier untersuchten und derer Kohorte. Ergab sich bei den hier untersuchten Patienten eine durchschnittliche Lungenfunktion im Verhältnis zur Ausgangs-DLCO von 0,88 (Standardabweichung 0,13), so war es bei Gore et al. in etwa 0,70. Da sich nach 18 und 24 Monaten bei Gore et al. die aktuelle Lungenfunktion zum Ausgangswert auf etwas knapp um 0,80 erhöhte, lässt sich diskutieren, ob es tendenziell über mehrere Monate zur Verbesserung der Lungenfunktion insgesamt kommt.⁶³ Durch den hier gewählten kürzeren Nachsorgezeitraum wurde dies dagegen nicht weiter beobachtet. Zunächst erkannte man innerhalb der ersten sechs Monate eine Verbesserung, welche aber nach einem Jahr im Durchschnitt nicht mehr erkennbar war. Betrachtete man neben den Mittelwerten jedoch noch den Median, so zeigte sich hier auch eine leichte Verschlechterung der DLCO-Verhältnisse von 1,00 (Standardabweichung 0,17) nach sechs und 0,98 (Standardabweichung 0,13) nach zwölf Monaten, allerdings lag dieser zweite Wert immer noch deutlich über dem für eine relevante Verschlechterung definierten Quotienten von 0,9. Mindestens die Hälfte der Patienten hatte also sowohl sechs Monate als auch ein Jahr nach Bestrahlung und Transplantation etwa die gleiche bzw. eine bessere Lungenfunktion als vor Beginn der Therapie.

DLCO-Verhältnis und TBI-Dosis waren zu allen drei Kontrollpunkten statistisch nicht signifikant. Die p-Werte wurden bei T2, T3 und T4 im Verhältnis zu T1 mit $p=1,00$, $p=0,7014$ und $p=1,00$ berechnet. Bei Betrachtung eines möglichen statistischen Zusammenhangs zwischen den DLCO-Verhältnissen und der Lungendosis berechnete sich das erste Mal eine statistische Signifikanz. Für das Verhältnis T3 zu T1 ergab $p=0,0107$. Bei den Verhältnissen T2/T1 ($p=0,9589$) und T4/T1 ($p=0,2579$) hingegen lagen beide p-Werte erneut oberhalb des Signifikanzniveaus. Da hier der einzige statistisch signifikante Wert berechnet wurde, könnte man folgern, dass es sich um eine mögliche Verzerrung aufgrund der

geringen Anzahl von Patienten, die an diesem Zeitpunkt zur Verfügung standen, handelt.

Da nun sowohl die niedrigen TBI-Dosen von 2 Gy und 4 Gy als auch 8 Gy und eben solche, bei denen Lungenblöcke verwendet wurden (10 Gy und 12 Gy), gemeinsam betrachtet worden waren, überprüfte man ebenfalls einen möglichen Zusammenhang der höheren Dosen, nämlich 8 Gy, 10 Gy und 12 Gy, mit den DLCO-Verhältnissen. Mit p-Werten ($T2/T1$ $p=0,3928$, $T3/T1$ $p=0,9648$, $T4/T1$ $p=0,6291$), die deutlich über dem Signifikanzniveau zu allen drei Verhältnisse lagen, war dieser statistisch nicht signifikant.

Ebenso bei der Gegenüberstellung der Lungenfunktionsprüfungen von Patienten mit 8 Gy und demnach ohne Lungenblock mit denen, die 10 Gy bzw. 12 Gy plus Abschirmung der Lunge erhielten, zeigten sich keine statistischen Signifikanzen bezüglich der Verhältnisse der DLCO nach TBI zu denen vor durchgeführter Therapie. Hier berechneten sich die p=Werte von T2, T3 bzw. T4 zu T1 mit $p=0,1713$, $p=0,9648$ bzw. $p=0,6291$. Es lässt sich somit auch hier, nach Ausschluss der niedrigen Bestrahlungsdosen von 2 Gy und 4 Gy, schlussfolgern, dass die veränderte Bestrahlungstechnik keine Auswirkungen auf die nachher geprüfte Lungenfunktion hatte. Außerdem haben Patienten, die mit höherer Gesamtdosis bestrahlt und deren Lungendosis durch Blöcke verringert wurden, gegenüber denen, die einer geringeren Gesamt- jedoch potenziell höheren Lungendosis ausgesetzt waren, zu keinem der Nachbeobachtungszeitpunkte mit vermehrten Lungenfunktionseinschränkungen zu rechnen.

Einige Studien zeigten ebendies, nämlich dass keine statistische Signifikanz zwischen dem Auftreten pulmonaler Komplikationen und den erhaltenen Lungendosen besteht.^{9, 10, 18, 48, 55}

Pino y Torres stellten in ihrer Patientengruppe bereits 1982 fest, dass eine Erhöhung der Lungendosis bei Einzelbestrahlung ein signifikant erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer IP aufwies. Die Anzahl der Lungenfunktionseinschränkungen konnte durch Fraktionierung trotz höherer Gesamtdosen wiederum gesenkt werden, welches ebenfalls statistisch signifikant war.⁵⁸ Andere Publikationen wiederum belegten statistisch signifikante Ergebnisse zwischen Verfahren und Dosis der Bestrahlung und auftretender Lungeneinschränkungen wie eine IP.^{47, 60} Neben der TBI- bzw. Lungendosis kann die pulmonale Funktion durch eine Vielzahl weiterer Faktoren beeinflusst und verschlechtert werden. Signifikante Risikofaktoren können neben dem Alter der Patienten oder einem verlängerten Zeitraum zwischen Diagnosestellung und HSCT auch therapeutische Eigenschaften wie die Art der Transplantation, ob allogene oder autologe, die Dosierung der Chemotherapeutika oder die prophylaktische GvHD-Medikation wie MTX darstellen.^{22, 27, 47, 60} In Hinsicht dieser möglichen Auslöser für Einschränkungen in der Lungenfunktion könnte das hier untersuchte Patientenkollektiv weiter differenziert werden. Jedoch stehen diese Faktoren nicht in Zusammenhang mit der Bestrahlung und sollen an dieser Stelle keine weitere Rolle spielen.

4.4 Parameter der Nierenfunktion des untersuchten Patientenkollektivs

Der wesentliche Parameter, der nach Absprache mit der III. Med. des Hauses zur Kontrolle der Nierenfunktion für diese Dissertationsschrift genutzt wurde, war das Serum-Kreatinin. Mit maximal 1,09 mg/dl legte das interne Labor der Universitätsmedizin Mannheim den Normbereich fest. Daran wurde sich hier bezüglich des Grenzwertes für eine pathologische Nierenfunktion orientiert.

Igaki et al. sowie Miralbell et al. hatten ähnliche Referenzwerte für das Kreatinin. So legten sie fest, dass eine Erhöhung über 1,10 mg/dl bzw. 1,24 mg/dl als renale Dysfunktion anzusehen war.^{17, 26}

Der Laborwert Kreatinin wurde wie die Lungenfunktion auch zu den festgelegten Zeitpunkten vor und nach TBI bestimmt. So betrug dieser im Durchschnitt vor TBI 0,86 mg/dl (Standardabweichung 0,20 mg/dl). Zur ersten Nachbeobachtung stieg dieser deutlich an, lag mit 1,06 mg/dl (Standardabweichung 0,29 mg/dl) dennoch weiterhin unterhalb des Grenzwertes. Sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten machte sich eine Senkung des Kreatinins bemerkbar. An T3 bzw. T4 erfasste man einen mittleren Nierenparameter von 1,05 mg/dl (Standardabweichung 0,29 mg/dl) bzw. 0,96 mg/dl (Standardabweichung 0,18 mg/dl).

Zieht man einen Vergleich zwischen unseren Messergebnissen des Kreatinins mit denen aus einer Studie von Lönnerholm et al., so fallen diese zunächst ähnlich aus. Vor TBI betrug auch hier das durchschnittliche Kreatinin 0,86 mg/dl. Dieses stieg nach drei Monaten zunächst leicht auf etwa 0,90 mg/dl an. Im Gegensatz zu den Werten des hier untersuchten Kollektivs, die rückläufig waren, erfolgte ein weiterer Kreatininanstieg nach neun sowie nach zwölf Monaten auf 0,95 mg/dl und 1,02 mg/dl. Weiterhin ist 24 Monate nach Therapie ein Anstieg auf 1,09 mg/dl erfasst worden.⁶⁶

Die Verbesserung der Nierenfunktion im Falle des hier untersuchten Patientenkollektivs könnte auf die neuere Bestrahlungstechnik mit verkürzter Bestrahlungsdauer sowie auf die durchgeführte Fraktionierung zurückzuführen sein. Da in der Patientengruppe von Lönnerholm et al. nur Patienten betrachtet wurden, die eine autologe HSCT erhielten, kann nicht von identischen Patientenkollektiven ausgegangen werden. Hinzu kommt, dass bei Lönnerholm et al. nur ein Teil der Patientengruppe eine TBI zur Konditionierung erhielt. Diese wiederum erfolgte als Einzelbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 7,5 Gy.⁶⁶ In der Studie von Röttinger et al. war innerhalb eines Jahres nach fraktionierter TBI mit insgesamt 12 Gy tendenziell eine Erhöhung der Kreatininwerte auszumachen. Betrug das im Durchschnitt vor Therapiebeginn etwa 0,87 mg/dl, stiegen sie nach 12 Monaten auf 1,01 mg/dl an.⁴¹ Igaki et al. untersuchten ebenfalls Patienten, die eine TBI-Gesamtdosis von 12 Gy, aufgeteilt in sechs Fraktionen mit je 2 Gy erhielten. Über den beobachteten Zeitraum von 16,6 Monaten im Median konnte bei 20,00% eine konstante Kreatininerhöhung über 1,10 mg/dl gemessen werden.¹⁷ Diese Zahl ist vergleichbar mit unseren Ergebnissen. Auch wir beobachteten nach zwölf Monaten bei 21,70% der Patienten einen Anstieg des Kreatinins über unseren Grenzwert von 1,09 mg/dl.

In der Studie von Igaki et al. verglich man zwei Patientengruppen. In der einen erfolgte die Ganzkörperbestrahlung ohne Nierenblöcke, das heißt hier erhielten die Nieren ebenfalls eine Bestrahlungsdosis von 12 Gy. Mittels Abschirmung der Nieren wurde die Dosis in der zweiten Gruppe auf 10 Gy gesenkt. Festgestellt wurde dabei ein Unterschied im dysfunktionsfreien Zeitraum in Abhängigkeit von der auf die Niere einwirkenden Dosis. Dagegen war das Gesamtüberleben beider Gruppen statistisch nicht signifikant.¹⁷ Auch in weiteren Studien konnte ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang mit der TBI-Dosis festgestellt werden.^{26, 64, 101} Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde diese Aussage jedoch nicht bestätigt. Sowohl nach drei und sechs als auch nach zwölf Monaten konnte kein Zusammenhang zwischen den TBI-Dosen sowie einer Erhöhung der Nierenwerte nachgewiesen werden. Mit $p=0,6567$ nach drei, $p=0,4871$ nach sechs und $p=0,8911$ nach

zwölf Monaten waren die Berechnungen statistisch nicht signifikant. Auch bei genauerer Betrachtung bezüglich unseres Referenzwertes, welcher die Grenze zur pathologischen Nierenfunktion darstellt, war der Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Kreatinins über 1,09 mg/dl und die TBI-Dosis statistisch nicht signifikant. Die p-Werte berechneten sich an T2 mit $p=0,5895$, an T3 $p=0,8697$ und an T4 $p=1,00$. Auch dieses positive Ergebnis könnte auf die erneuerte Bestrahlungstechnik zurückzuführen sein, da insgesamt die Bestrahlungszeit und folglich die Dauer, in der die Niere bestrahlt wird, verkürzt und damit verbunden der toxische Einfluss der TBI pro Zeit geringer wird.

Wie für die Lungenfunktionseinschränkung schon erläutert, können auch auf die Niere vor allem im Therapieregime enthaltene Medikamente einwirken. So wird angegeben, dass Medikamente der Chemotherapie alleine eine Nierenfunktionsstörung verursachen, in Kombination mit einer Bestrahlung allerdings auch zunächst die Nierenschädigung auslösen und in der weiteren Therapie den Effekt der TBI auf die Niere verstärken können.^{54, 102} Weitere Faktoren wie MTX und CyA zur GvHD-Prophylaxe, antivirale oder antibiotische Therapie im Verlauf oder das Alter der Patienten können mit renalen Funktionseinschränkungen assoziiert werden.^{40, 49, 64, 65} Auf diese möglichen Ursachen zur Erklärung der Niereneinschränkungen wurde hier nicht näher eingegangen, um den Fokus weiterhin auf strahlentherapeutischen Faktoren gerichtet zu haben. Für neue Untersuchungen könnte darauf ein weiterer Schwerpunkt gelegt werden.

4.5 Parameter der Leberfunktion des untersuchten Patientenkollektivs

Ein weiteres Risikoorgan der Ganzkörperbestrahlung stellt neben Lunge und Niere die Leber dar. Um eine Funktionsbeeinträchtigung zu erkennen, wurden die Transaminasen ALAT und ASAT zu den jeweiligen Nachbeobachtungszeitpunkten bestimmt. Die Auswahl der Laborparameter erfolgte erneut in Absprache mit der III. Med. der UMM. Eine pathologische Erhöhung wurde ebenso wie beim Kreatinin für die Niere anhand des internen Referenzwertes des UMM-Labors festgemacht. Für die Leberparameter ist dies allerdings abhängig vom Geschlecht des jeweiligen Patienten. Bei Frauen ist ein Parameter für ALAT und ASAT über 35 U/l relevant erhöht. Bei Männern hingegen ist ein Anstieg bis 50 U/l als physiologisch zu betrachten.

In dem hier untersuchten Kollektiv zeichnete sich sowohl bei der ALAT als auch der ASAT eine tendenzielle Erhöhung über den Nachbeobachtungszeitraum ab. War die durchschnittliche ALAT vor Therapie 39 U/l (Standardabweichung 29 U/l), so sank sie zunächst drei Monate nach Bestrahlung und HSCT auf 34 U/l (Standardabweichung 19 U/l), um nach sechs Monaten auf 47 U/l (Standardabweichung 62 U/l) und nach einem Jahr auf 51 U/l (Standardabweichung 45 U/l) anzusteigen. Da bei Berechnung der Mittelwerte einzelne Patienten mit deutlich erhöhten Parametern stärker ins Gewicht fielen, sollte zusätzlich ein Blick auf den Median geworfen werden. Hier wird ein geringerer Anstieg erkennbar. Zu Beginn wurde die ALAT mit 30 U/l bestimmt. Sowohl nach drei als auch nach zwölf Monaten war sie mit 28 U/l und 27 U/l beinahe identisch und tendenziell sinkend. Nach einem Jahr war ein leichter Anstieg auf 31 U/l auszumachen.

Da nun für beide Geschlechter unterschiedliche Referenzwerte gelten, ließ sich hier nicht eindeutig sagen, ob sich Mittelwert bzw. Median ober- oder unterhalb davon befanden. Man bestimmte aufgrund dessen noch die Anzahl der Patien-

ten mit einer Erhöhung der ALAT, abhängig vom Geschlecht. Vor Beginn der Therapie war diese bei 28,3% der Patienten über den geschlechtsspezifischen Grenzwert erhöht. Innerhalb der ersten drei Monate nach TBI fiel diese auf 18,4% ab. Zum Zeitpunkt T3 erfolgte ein Anstieg der Patientenanzahl mit einer relevanten Erhöhung der Leberparameter auf 20,6%. Des Weiteren war auch zwölf Monate nach erfolgter TBI und HSCT ein Anstieg auf 30,4% auszumachen. Dieser Anteil an Patienten mit erhöhten ALAT-Werten entsprach nahezu dem, der auch vor Therapie bestimmt worden war.

Bei der ASAT wiederum stieg der Mittelwert anfangs von 21 U/l (Standardabweichung 10) vor TBI auf 37 U/l (Standardabweichung 77 U/l) nach drei Monaten an. Nach sechs ebenso wie nach zwölf Monaten kam es zu einem Absinken auf 29 U/l (Standardabweichung 31 U/l) bzw. 25 U/l (Standardabweichung 16 U/l). Der Median war im Gegensatz dazu über alle vier Messpunkte mit 20 U/l an T1, 22 U/l an T2, 21 U/l an T3 und 22 U/l an T4 beinahe identisch.

Die ASAT lag sowohl bei der Bestimmung der Mittelwerte als auch bei der des Medians beinahe immer unter dem niedrigeren Grenzwert, der für Frauen festgelegt wurde. Dennoch zeigte sich ein Anstieg der Patientenanzahl mit Werten über dem laborinternen Grenzwert von 2,2% vor Konditionierung, über 5,9% an T2 und auf 9,1% an T3. 9,1% der Patienten mit über den relevanten Referenzwert angestiegener ASAT waren auch nach einem Jahr auszumachen.

Sowohl die ALAT als auch die ASAT betreffend lässt sich mittels der ANOVA kein Zusammenhang zwischen der relevanten Erhöhung und der TBI-Dosis feststellen. Für die ALAT berechneten sich p-Werte mit $p=0,2133$ an T2, $p=0,1922$ an T3 und $p=0,4237$ an T4. Somit war dies statistisch nicht signifikant. Bei der ASAT zeigte sich nach sechs und nach zwölf Monaten mit $p=0,3807$ und $p=0,4398$ ebenfalls keine statistische Signifikanz. Einzig zum Zeitpunkt T2 war $p=0,0018$ und dementsprechend deutlich unter dem Signifikanzniveau. Diese statistische Signifikanz könnte durch weitere Faktoren aufgetreten sein, die für Erhöhungen der Leberparameter verantwortlich gemacht werden können. So sind zum Beispiel vorbestehende Lebererkrankungen, Chemotherapeutika, prophylaktische GvHD-Medikation oder aber auch demographische Charakteristika wie Alter und Geschlecht als weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Einschränkungen der Leberfunktion in Betracht zu ziehen.^{69, 72, 75, 77} Außerdem könnte dieser Effekt auch durch eine Erhöhung der ASAT in Folge eines anderen Organschadens wie zum Beispiel einer dekompensierten Herzinsuffizienz zustande kommen, da dieses Enzym nicht Leberspezifisch ist.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Viele Forschungsgruppen legten ihre Studien darauf aus, das Auftreten einer VOD nach TBI und HSCT zu untersuchen. Wie unter Abschnitt 1.3.2 bereits beschrieben, wurden hierfür die von McDonalds et al. festgelegten klinischen Diagnosekriterien verwendet. Diese beinhalten Ikterus, Hepatomegalie und rechtsseitige Oberbauchschmerzen sowie Aszites und/oder unklare Gewichtszunahme.⁷³ Zwar stellte sich in einigen Publikationen heraus, dass eine vor Transplantation und HSCT erhöhte ASAT ein Risikofaktor für die Entstehung einer VOD darstellte, dennoch wurde in diesen Publikationen kein Verlauf des Laborparameters beschrieben.^{70, 73-75}

Wie Shulman et al. in ihrem Review postulierten, kann das Auftreten einer VOD je nach Studie zwischen 1-2% oder aber bis über 50% betragen.⁷⁷ Diese Spannweite wurde auch durch den Vergleich zahlreicher Studien deutlich. Trat bei Ramasamy et al. eine VOD bei 5,9% der Patienten auf, beschrieben McDonald et al. eine VOD-Inzidenz von 54,0%.^{69, 72} Die Diagnose VOD wurde, wie in

einem Review von Shulman et al. gezeigt, in weiteren Studien mit unterschiedlichem Auftreten gestellt.^{39, 70, 73-77}

Für das hier untersuchte Patientenkollektiv konnte nach Aussage und dank intensiver Betreuung der Patienten durch die III. Med. in der Zeit nach TBI und HSCT bei keinem Patienten eine VOD nachgewiesen werden.

4.6 Analyse des Patientenüberlebens

Unter 4.1 wurde bereits ein Blick auf das Ein-Jahres-Überleben sowie auf die Anzahl der überlebenden Patienten am Stichtag geworfen. Hier sollen nun mögliche Zusammenhänge zwischen dem Überleben sowie der Grunderkrankung bzw. der TBI-Dosis betrachtet werden. Auch das Overall-Survival in Abhängigkeit zur Bestrahlungsdosis bis zum festgelegten Stichtag wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Von den zwei Patienten, von denen jeweils einer an einer CMML oder einem Hodgkin-Lymphom erkrankt war, konnte keiner ein komplettes Jahr bis zum Stichtag nach Durchführung der Therapie beobachtet werden. 59,3% der Patienten, die die Diagnose AML erhalten hatten, überlebten das erste Jahr nach Therapie, 18,5% der Patienten mit dieser Diagnose verstarben binnen 12 Monaten, die Nachbeobachtungszeit bei 22,2% betrug kein volles Jahr. Bei insgesamt vier Patienten mit einer ALL lebte nach einem Jahre die Hälfte, die weiteren 50,0% waren verstorben. Auch von den sieben Patienten mit einem MDS überlebte knapp die Hälfte der Patienten mit 42,9% das erste Jahr nach Therapie. Jeweils 28,6% der Patienten war innerhalb der zwölf Monate verstorben bzw. wurde kein Jahr lang nachgesorgt. Bei der Diagnose MZL überlebten zwei Drittel der Patienten die ersten zwölf Monate. Die weiteren 33,3% lagen unterhalb der zwölfmonatigen Kontrollen. Betrachtete man den p-Wert, stellte sich heraus, dass der Zusammenhang Grunderkrankung und Ein-Jahres-Überleben statistisch nicht signifikant ($p=0,3998$) war, ein Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Ein-Jahres-Überleben konnte nicht dargestellt werden.

In dieser Untersuchung wurde ausschließlich auf einen möglichen Zusammenhang der Grunderkrankung und dem Ein-Jahres-Überleben geachtet. Weitere Parameter wie beispielsweise demographische Eigenschaften, Medikamente der Chemotherapie oder der GvHD-Prophylaxe, strahlentherapeutische und alle weiteren Faktoren, die das Überleben beeinträchtigen könnten, wurden für diese Berechnung nicht mit einbezogen.

In der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland für 2013/2014“ des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. aus dem Jahre 2017 wurde neben zahlreichen weiteren Aspekten auch die absolute Überlebensrate für fünf Jahre für Leukämien, NHL und Hodgkin-Lymphom gezeigt. Diese berechnete sich aus dem Quotienten der Patienten, die nach Diagnosestellung zu einem bestimmten Zeitpunkt am Leben sind, und der Gesamtzahl an Patienten mit dieser Diagnose.¹⁰⁶ Nach diesem Prinzip wurde auch bei uns das Ein-Jahres-Überleben in Abhängigkeit der Erkrankung bestimmt. Nach den Krebsregisterdaten betrug die absolute Überlebensrate für NHL nach fünf Jahren etwa 60,0%, für Hodgkin-Lymphome war sie mit circa 80,0% deutlich besser. In dieser Ausgabe wurden die verschiedenen Subtypen der Leukämien gemeinsam betrachtet. Im Allgemeinen ergab sich eine absolute Fünf-Jahres-Überlebensrate von etwa 50,0%. Die relativen Fünf-Jahres-Überlebensraten, also der Quotient aus absolutem Überleben der Patienten mit einer bestimmten Diagnose und dem Überleben der „normalen“

Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts, ergaben etwa 69,0% für NHL, ca. 85,0% für Hodgkin-Lymphome und 58,0% bei den Leukämien.¹⁰⁶ Die einzelnen Leukämie-Formen wiesen jedoch starke Unterschiede in den Überlebensraten auf. Lag die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Diagnose einer CLL bei etwa 76,0%, war mit rund 24,0% bei einer AML die Prognose deutlich schlechter.¹⁰⁷ In Bezug auf die ALL war vor allem das Diagnosealter ein entscheidender Faktor. War ein Überleben bei unter 18-jährigen Kindern mit ALL in mehr als 85% der Fälle wahrscheinlich, sank dieses bei Erwachsenen mit steigendem Alter deutlich ab. Seit den 1980er Jahren verbesserte sich das Gesamtüberleben dennoch von weniger als 10,0% auf etwa 50,0%.^{108, 109} Bei Patienten älter 60 Jahre war die Fünf-Jahres-Überlebensrate deutlich geringer bei unter 20,0%.¹¹⁰ Bei MDS war eine Aussage bezüglich des Gesamtüberlebens schwierig, da eine Vielzahl von Faktoren für die Prognose entscheidend ist. Das Überleben konnte abhängig von diesen Faktoren lediglich wenige Monate bis hin zu einer beinahe normalen Lebenserwartung schwanken.¹¹¹⁻¹¹³ Auch zur Diagnostik einer CMML wurden zahlreiche krankheitsspezifische Eigenschaften berücksichtigt, was eine Prognoseabschätzung erschwerte und kaum verallgemeinern ließ.¹¹³

Für einen Vergleich fallen sowohl die Patienten mit Hodgkin-Lymphom als auch mit einer CMML weg, da hier die Nachbeobachtungszeit unter einem Jahr lag und demnach das Ein-Jahres-Überleben noch nicht erhoben werden konnte. Das Überleben der Patienten mit MZL, welche unter der Gruppe der NHL einzuordnen sind, war in unserer Gruppe deutlich über der absoluten Fünf-Jahres-Überlebensrate von etwa 60,0%. Ein Jahr nach TBI waren 66,7% der Patienten mit MZL am Leben, bei 33,3% war bis zum Stichtag kein Jahr vergangen. Dies bedeutet, dass alle Patienten, die ein Jahr lang nachgesorgt wurden, am Leben waren. In der Gruppe der Patienten mit der Diagnose ALL war die Hälfte nach einem Jahr am Leben, die anderen 50,0% verstarben binnen zwölf Monaten. Dies ist vergleichbar mit dem publizierten Überleben.^{109, 114, 115} Im Rahmen einer AML überlebten in unserer Kohorte von allen 27 Patienten 16 das erste Jahr nach Therapie. Dies betrug 59,3% aller Patienten, die diese Diagnose gestellt bekamen und 76,2% der Patienten mit AML, die auch zwölf Monate nachgesorgt wurden.

Der Vergleich mit den Krebsregisterdaten ist hierfür allerdings schwierig und kaum aussagekräftig, da diese das Überleben der Krebspatienten gegenüber der Normalbevölkerung im gleichen Alter und mit gleichem Geschlecht angeben.¹⁰⁶

Die gleiche Überlegung stellte man für einen Zusammenhang des Ein-Jahres-Überlebens und der in der Konditionierung verwendeten TBI-Dosis an. Von vier Patienten, die eine Gesamt-Dosis von 2 Gy erhielten, war eine Person nach dem ersten Jahr am Leben, bei den weiteren 75,0% betrug die Nachbeobachtungszeit kein Jahr. Eine ähnliche Tendenz zeigte die Gruppe dreier Patienten mit 4 Gy. Hier überlebte ein Patient die ersten zwölf Monate, bei den zwei weiteren war zum Stichtag noch kein Jahr nach Therapie vergangen. Eine Gesamt-Dosis von 8 Gy erhielten insgesamt 26 Patienten, von denen etwas mehr als die Hälfte ein Jahr nach TBI und HSCT am Leben war. 26,9% der Patienten mit 8 Gy verstarb innerhalb der ersten zwölf Monate und 19,2% wurden kein gesamtes Jahr nachbeobachtet. Die Mehrheit der Patienten, nämlich 60,0%, die eine Dosis von 10 Gy erhielten, überlebten das erste Jahr. Die übrigen 40,0% hatten auch hier kein Jahr Nachbeobachtung. Bei den Patienten mit 12 Gy waren 75,0% ein Jahr nach Therapie am Leben, 25,0% waren bereits verstorben.

Insgesamt lässt sich sagen, dass alle Patienten mit einer zwölfmonatigen Nachbeobachtung und 2 Gy, 4 Gy bzw. 10 Gy Gesamtbestrahlung am Leben waren. Bei 8 Gy TBI lebten 66,7% der ein Jahr lang nachgesorgten Patienten. Mit 75,0% war die Zahl der überlebenden Patienten nach einem Jahr in der Gruppe der TBI mit 12 Gy höher als bei Patienten mit 8 Gy. Auch hier war keine statistische Signifikanz mit einem $p=0,1136$ nachzuweisen.

Zusätzlich erhob man mittels der Kaplan-Meier-Methode das Gesamtüberleben der Patient bis zum Stichtag. Von den acht Patienten, die eine TBI von 12 Gy erhielten, verstarben sechs im Durchschnitt von 25,9 Monaten. Alle zehn Patienten, deren TBI-Dosis 10 Gy betrug, waren zum Stichtag noch am Leben. Nach durchschnittlich 19,2 Monaten waren 14 der 26 Patienten mit einer TBI-Dosis von 8 Gy verstorben. Mit 5,4 Monaten im Mittel verstarben zwei der drei Patienten, die während der TBI eine Gesamtdosis von 4 Gy erhielten. Nach 8,0 Monaten verstarb lediglich einer der vier Patienten mit 2 Gy Bestrahlungsdosis. In Studien aus den 1980er Jahren wurde häufig das Gesamtüberleben in Bezug auf Einzelbestrahlung und Fraktionierung verglichen. So zeigten Shank et al. 1983 ein Gesamtüberleben für ein Jahr von 61,0% nach fraktionierter TBI mit einer Gesamtdosis von 13,2 Gy. In der Gruppe mit 8-10 Gy Einzelbestrahlung betrug dieses lediglich 17%. Dieser Unterschied war statistisch signifikant.²¹ Im Jahre 1982 beschrieben Thomas et al. ebenfalls ein verbessertes Überleben durch Fraktionierung einer 12 Gy TBI im Gegensatz zur einmaligen Dosis von 10 Gy.³⁴

Vergleiche zwischen den Konditionierungen MAC und RIC wurden in vielen Studien angestellt. Allerdings gibt es bis heute verschiedenen Definitionen und somit Kombinationen der Chemotherapeutika mit und ohne TBI.⁹² In der statistischen Bewertung der Studien erfolgte die Unterteilung hauptsächlich in MAC und RIC ohne genauere Darstellung der Ergebnisse in den einzelnen Gruppen.^{96, 116} Daher gestaltete es sich schwierig, Publikationen bezüglich dem Gesamtüberleben in alleiniger Abhängigkeit der TBI-Dosis zu finden.

Bornhäuser et al. unterteilten in ihrer 2012 durchgeführten Studie die Patienten in eine Standardgruppe mit einer Gesamtdosis von 12 Gy, aufgeteilt auf sechs Fraktionen á 2 Gy, und eine Gruppe RIC mit viermaliger Bestrahlung von 2 Gy und somit einer Gesamtdosis von 8 Gy. Der Unterschied des 3-Jahres-Überlebens war mit 58,0% in der Patientengruppe mit 12 Gy und 61,0% bei den Patienten mit 8 Gy nicht statistisch signifikant.⁹⁹ Ein Fünf-Jahres-Überleben um die 50,0% wurde in einigen Studien für eine TBI-Dosis von 12 Gy beschrieben.^{16, 20, 43, 117} Da in diesen Veröffentlichungen deutlich längere Nachsorgen stattgefunden haben, war es nicht möglich hinsichtlich des Ein-Jahres-Überlebens in Abhängigkeit der TBI-Dosis von 8 Gy bzw. 12 Gy einen Vergleich zu ziehen.

Auch nach intensiver Recherche fanden sich kaum Studien, bei denen mit 10 Gy bestrahlt und das Gesamtüberleben abhängig dieser Dosis bestimmt wurde. In der Vergangenheit nutzte man die TBI mit 10 Gy häufig als Einzelbestrahlung.^{16, 21, 33, 34, 50, 58} Zwar existieren auch Studien mit Fraktionierung der 10 Gy, aber ebenso wie bei der Einzelbestrahlung wurde das Gesamtüberleben anhand weiterer Faktoren bestimmt.^{24, 26, 47} Lediglich bei Gopal et al. wurde das Drei-Jahres-Überleben mit 66,0% angegeben. Die Studiengruppe bestrahlte man mit 10,2 Gy, an sechs Fraktionen mit 1,7 Gy.⁵⁵

Für die Dosis von 4 Gy, die im Rahmen der RIC eingesetzt wird, wurde in der 2016 durchgeführten Studie von Holtick et al. ein Ein-Jahres-Überleben von 61,0% angegeben.¹¹⁸ Mit 47,0% beschrieben Holtick et al. das 3-Jahres-

Überleben, welches ähnlich dem von Krejci et al. aus dem Jahre 2012 mit 42,0% war.^{118, 119} Sibai et al. verglichen zwei Patientengruppen, die sich lediglich in den Dosen der TBI sowie der Chemotherapeutika unterschieden. Bei Patienten, die im Rahmen einer MAC mit 4 Gy bestrahlt wurden, ergab sich ein Zwei-Jahres-Gesamtüberleben von 51,7%. Diesem ähnlich mit 45,2% war das für die RIC-Gruppe mit 2 Gy TBI. Der Unterschied beider Gruppen war statistisch nicht signifikant.⁹⁷

Im Rahmen einer Studie von Hegenbart et al. bestrahlte man Patienten mit einer TBI-Dosis von 2 Gy. Das berechnete Zwei-Jahres-Überleben ergab 48,0%.¹²⁰ Mit etwa 56,0% war die Zwei-Jahres-Überlebensrate bei Huisman et al. höher.¹²¹ Im Vergleich muss beachtet werden, dass die Patientenanzahl in beiden Studien deutlich voneinander abwich.^{120, 121}

Da bei den hier untersuchten Patienten mit einer Bestrahlungsdosis von 2 Gy, 4 Gy und 10 Gy alle, die ein Jahr lang nachbeobachtet wurden, am Leben waren, war diese Rate hier deutlich höher als in den zitierten Studien. Natürlich muss beachtet werden, dass in der hier beobachteten Kohorte, gerade bei diesen drei TBI-Regimen, aber auch in der Gruppe derer mit 12 Gy, lediglich eine kleine Anzahl von Patienten untersucht wurde. Hinzu kommt, dass Faktoren, wie Diagnose, Krankheitsstatus vor Transplantation, Alter, Geschlecht, Chemotherapeutika sowie -dosierungen und weitere auf das Überleben einwirkende Aspekte nicht zur Berechnung miteinbezogen wurden. Bezüglich dieser Kofaktoren, die sich auf das Überleben auswirken, ergab sich aus den Daten der III. Med., dass bei Patienten, die eine geringere Bestrahlungsdosis, nämlich 2 Gy und 4 Gy, erhielten, ein höherer Komorbiditätsscore vor TBI bestand. Die Daten bezüglich dieses Scores wurden jedoch nur für etwa die Hälfte der Patienten erhoben. Hinzu kam, dass das Durchschnittsalter in der Gruppe der Patienten mit reduzierter TBI-Dosis unter dem der Patienten, die 8 Gy, 10 Gy und 12 Gy Bestrahlungsdosen erhielten, lag. Insgesamt lässt sich somit schlussfolgern, dass eine geringere TBI-Dosis bei älteren und komorbiden Patienten verwendet wurde. So zeigten auch Munker et al. einen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Transplantation und dem Leukämie-freien Überleben, dem Auftreten eines Rezidivs und der Rezidiv-unabhängigen Mortalität.⁹³ Kebriaei et al. arbeiteten in ihrer Studie ebenfalls das Alter als signifikanten Risikofaktor für ein schlechteres Überleben sowie eine erhöhte Mortalität abhängig vom Therapieregime aus.¹²² Wenig überraschend ergab eine retrospektive Studie von Cahu et al. einen signifikanten Einfluss des Krankheitsstatus vor Stammzelltransplantation auf das Gesamt- sowie das Leukämie-freie Überleben.⁵¹

Sowohl in Bezug zu der Grunderkrankung als auch der TBI-Dosis auf das Ein-Jahres-Überleben lässt sich diskutieren, ob das Ergebnis nicht durch das Einbeziehen der Patienten, die kein gesamtes Jahr nach erfolgter Therapie nachbeobachtet wurden, verzerrt wurde. Hier könnten die Berechnungen ohne diese Patienten erneut durchgeführt werden, was allerdings ein weiteres Problem nach sich ziehen würde. Die in unserem Fall bereits geringe Größe der untersuchten Kohorte würde durch Ausschluss der Patienten mit Nachsorgezeitraum kleiner einem Jahr noch weiter abnehmen. Dadurch könnte es weiterhin zu täuschenden und verzerrenden Ergebnissen kommen.

4.7 Analyse der Patienten mit AML, CR (1) und 8 Gy sowie der Patienten mit autologer HSCT

Um ein einheitlicheres Patientenkollektiv zu untersuchen, wählte man zwei Subgruppen aus. Zum einen zwölf Patienten mit der Diagnose AML in CR (1) und TBI-Dosis von 8 Gy. Davon waren 58,3% Männer und 41,7% Frauen mit einem medianen Alter von 58 Jahren. Zum anderen sechs autolog transplantierte Patienten, 66,7% von männlichem und 33,3% von weiblichem Geschlecht. Das mediane Alter war mit 57 Jahren berechnet. Die Patienten dieser Gruppe litten alle an einem MZL. Wie bereits für die allgemeine Kohorte unter 4.1 erläutert, war die Geschlechtsverteilung auch für diese Gruppen ähnlich derer anderer Studien.^{10, 16, 18, 87-89} Für das Alter galt auch hier, dass in unserer Untersuchung keine Kinder und Jugendliche mit eingeschlossen wurden und der jüngste Patient 46,0 Jahre bzw. 53,0 Jahre in der Gruppe der AML-Patienten bzw. der autologen HSCT alt war.

Mit über 91,7% erhielt die Mehrheit der Patienten mit einer AML in CR (1) und 8 Gy eine medikamentöse GvHD-Prophylaxe bestehend aus CyA und MTX. Lediglich einem Patienten verabreichte man CyA plus MMF. In Studien mit vergleichbarer Patientengruppe wurde die Kombination aus CyA und MTX ebenfalls mehrheitlich verabreicht.^{16, 89, 99, 123, 124} Ein Drittel, somit vier der zwölf Patienten, entwickelte in unserer Subgruppe trotz Prophylaxe eine akute GvHD. Das GvHD-Auftreten von 33,3% lag im Vergleich zu Studien mit AML-Patienten im mittleren Bereich.^{87, 89, 123} Bei Hirabayashi et al. war die GvHD-Inzidenz mit 10% relativ gering. Allerdings bestand das Patientenkollektiv zu einer Hälfte aus AML-Patienten in CR (1) und zur anderen aus Patienten mit einer CML in chronischer Phase.⁸⁷ Somit waren die beiden untersuchten Gruppen nicht vollkommen identisch. Bei Stelljes et al., deren Patientenkohorte in Grunderkrankung sowie TBI-Dosis mit der hier untersuchten übereinstimmte, trat eine akute GvHD bei 45,71% der Patienten etwas häufiger als in der hier betrachteten Untersuchung auf. Allerdings waren hier sowohl Patienten in CR (1) als auch in CR (2) mit inbegriffen.⁸⁹ Mit einem akuten GvHD-Auftreten von 31,00% bei Nagler et al. stimmten unsere Ergebnisse am ehesten überein. Allerdings wurden deren Patienten mit 12 Gy medianer Dosis bestrahlt.¹²³ Für eine eindeutige Aussage zum Auftreten einer GvHD bei Patienten mit einer AML in CR (1) und einer TBI-Dosis von 8 Gy ist die hier untersuchte Kohorte mit insgesamt nur zwölf Patienten zu klein. In den drei genannten Studien von Hirabayashi et al., Stelljes et al. sowie Nagler et al. waren neben deutlich mehr erhobenen Patientendaten auch die Nachsorgezeiträume länger als in dieser Untersuchung.^{87, 89, 123}

Elf Patienten der hier untersuchten Untergruppe AML, CR (1) und 8 Gy konnten ein Jahr lang nachbeobachtet werden. Neun dieser elf Patienten (81,8%) waren zu diesem Zeitpunkt am Leben, zwei verstarben binnen zwölf Monaten. Aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns ist ein Vergleich schwierig. Häufig dienen Patienten mit AML in Remission als Studiengruppe. Allerdings war gerade die Bestrahlung betreffend, was für diese Untersuchung den entscheidenden Faktor darstellte, ein Unterschied vorhanden. So wurden AML-Patienten mit Gesamt-Dosen von 2 Gy bis weit über 12 Gy therapiert. Zudem kam eine längere Nachbeobachtungszeit und somit ein Gesamtüberleben für mehr als ein Jahr nach Therapie hinzu.^{8, 87-89, 94, 99, 121, 123-126} Ähnlich der hier beobachteten Überlebensrate nach einem Jahr bestimmten Stelljes et al. ein Zwei-Jahres-Überleben von 81,0%.⁸⁹ Huisman et al. hingegen zeigten in ihrer Gruppe ein

Ein-Jahres-Gesamtüberleben von 67,0%. Hier wurden allerdings neben Patienten mit der Diagnose AML auch Patienten mit einem MDS in die Gruppe integriert. Die Bestrahlungsdosis von 2 Gy war deutlich geringer als die in dieser Untergruppe verwendete.¹²¹ Ähnliche Zahlen publizierten Copelan et al. in ihrer Studie. Hier betrug das Ein-Jahres-Überleben 65,0%. Die verwendeten TBI-Dosen bzw. Bestrahlungstechniken waren nicht identisch zu denen in dieser Untersuchung und demnach als Vergleich schwierig zu nutzen.⁸ Es lässt sich diskutieren, ob die geringere Dosis weniger Auswirkungen auf die Tumorzellen aufwies und infolgedessen vermehrt Patienten starben.

Ein Jahr nach TBI wurde von den elf beobachteten Patienten erneut der Status erhoben. Sechs aus der Gruppe (54,5%) befanden sich in CR, einer in PR (9,1%). Jeweils zwei Patienten (je 18,2%) erlitten ein Rezidiv bzw. verstarben innerhalb der zwölf monatigen Kontrollen.

Die Rezidivrate wurde in vielen Studien mit etwa 20,0% angegeben.^{8, 88, 89, 99, 123} Bornhäuser et al. haben in einem Vergleich zweier Studiengruppen mit unterschiedlichen Therapie-Regimen bezüglich TBI- und Chemotherapie-Dosis gezeigt, dass zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich dem Auftreten eines Rezidivs bestand. Bei Patienten mit reduzierter Bestrahlungsdosis von 8 Gy trat zwölf Monate nach Randomisierung bei 20,0% ein Rezidiv auf. Von denjenigen, die mit standardisierter TBI-Dosis von 12 Gy bestrahlt wurden, erlitten 16,0% nach einem Jahr ein Rezidiv.⁹⁹ Mit 18,2% war das Auftreten eines Rezidivs in der hier untersuchten Patientenkohorte ähnlich dem in der Gruppe von Bornhäuser et al. mit einer Bestrahlungsdosis von 8 Gy. Das krankheitsfreie Überleben, welches vergleichbar war mit der hier verwendeten Terminologie der kompletten und partiellen Remission, war mit 72,0% allerdings etwas höher und somit besser als in der hier untersuchten Kohorte.⁹⁹ Nagler et al. beschrieben ähnliche Rezidivraten. Nach zwei Jahren waren 21,0% der Patienten an einem Rezidiv erkrankt, 64,0% waren zu diesem Zeitpunkt Leukämie-frei. Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass die Gesamtdosis der TBI 12 Gy betrug.¹²³ Bei den 35 evaluierbaren Patienten des Kollektivs von Stelljes et al., die sich ebenso wie unseres vor Therapie in CR (1) befanden und während der TBI mit 8 Gy bestrahlt wurden, trat binnen zweieinhalb Jahren bei 17,0% ein Rezidiv auf, während zwei Jahre nach Therapie das Rezidiv-freie Überleben mit 78,0% berechnet wurde.⁸⁹ Ein Vergleich der Datenlage mit unseren Ergebnissen ist erneut schwierig. Das Auftreten von Rezidiven wurde entweder nach einem längeren Zeitraum bestimmt oder aber die beobachtete Patientenanzahl war größer als das hier untersuchte Patientenkollektiv.^{89, 99, 123} Bei Nagler et al. kam hinzu, dass das TBI-Regime mit 12 Gy über der in der UMM verwendeten TBI-Dosis lag, wodurch der Status nach Therapie beeinflusst werden könnte.¹²³

Betrachtete man das Überleben am Stichtag, so waren nach einem medianen Nachsorgezeitraum von 17,2 Monaten fünf der insgesamt zwölf AML-Patienten in CR (1) und mit 8 Gy TBI verstorben. Die Todesursache war bei 60,0% in Folge pulmonaler Komplikationen, bei 40,0% als nicht-pulmonal definiert. In zahlreichen, zum Teil auch bisher zitierten Studien, wurde zwischen rezidiv-abhängiger und -unabhängiger Mortalität unterschieden. Zweites umfasste als Todesursache neben einer GvHD auch eine VOD, Infektionen oder Therapie-assoziierte Mortalität.^{8, 87, 89, 99, 121, 123, 127}

Für die zweite, autolog transplantierte Patientengruppe war die TBI-Dosis bei fünf der sechs Patienten 8 Gy. Lediglich ein Patient wurde mit 12 Gy bestrahlt. Zwei Drittel der Patienten wurde in CR (1) transplantiert, bei den weiteren

33,3% waren keine Angaben zum Status vor HSCT angegeben. Alle vier Patienten, deren Nachbeobachtungszeit ein Jahr betrug, waren zu diesem Zeitpunkt am Leben. Davon war jeweils ein Patient in CR bzw. PR. Für die zwei weiteren war dies in den Unterlagen der III. Med. nicht zu eruieren. Aufgrund der geringen Datenlage ist ein Vergleich bezüglich des Outcomes nach Transplantation mit Ergebnissen anderer Studien kaum möglich. Die Angaben zum Überleben waren in den Publikationen in Bezug auf die beobachtete bzw. geschätzte Zeit erneut sehr verschieden.¹²⁷⁻¹³² So wurde allein bei Peterlein et al. neben dem 3- und 5-Jahres-Überleben von 74,6% und 62,0% auch das Ein-Jahres-Gesamtüberleben von 90,3% beschrieben.¹²⁸ Mit 68,0% und 59,0% wurde das Drei-Jahres-Gesamtüberleben in weiteren Studien geringer angegeben.^{127, 129} Beim Fünf-Jahres-Überleben zeigte sich hingegen in aktuellen Studien ein deutlich besseres Ergebnis von 75,0%, 79,3% und 81,0%.¹³⁰⁻¹³² In all diesen genannten Studien erhielten die Patienten allerdings eine TBI-Gesamtdosis von 12 Gy bis maximal 14,4 Gy.^{127, 129-133} In den untersuchten Gruppen bei Decaudin et al. verglich man entweder eine rein medikamentöse Therapie oder eine Kombination aus medikamentöser und Strahlentherapie mit Dosen von 8 Gy bis 12 Gy. Hier ließ sich kein negativer Einfluss bezüglich der Entstehung von Rezidiven oder des Gesamtüberlebens bei einem Therapie-Regime mit Ganzkörperbestrahlung im Vergleich zur Therapie ohne Bestrahlung aufweisen.¹²⁷

Die Gruppe der AML-Patienten wurde ohne Lungenblöcke bestrahlt, da die Gesamtdosis auf 8 Gy festgesetzt wurde. Infolgedessen betrug die durchschnittliche auf die Lunge wirkende Dosis 9,24 Gy (Standardabweichung 0,31 Gy). Diese lag somit unter dem Grenzwert von 10 Gy, den man durch Verwendung von Blöcken bei höheren TBI-Dosen erreichen möchte. In Studien mit AML-Patienten, die eine Bestrahlung im Rahmen ihrer Konditionierung erhalten haben, wurden lediglich die Gesamt- und nicht die Lungendosis angegeben.^{94, 99, 121, 123, 126} Da die Patienten mit autologer HSCT per se eine höhere Gesamt-TBI erhielten, arbeitete man hier mit Lungenblöcken, um die Lunge durch verringerte Dosen zu schonen. Die mittlere Lungendosis berechnete man mit 8,76 Gy (Standardabweichung 0,38 Gy), somit auch unter 10 Gy. Dies waren auch in Studien mit autolog transplantierten Patienten von Lohr et al. und Ozsahin et al. die Zieldosis der Lunge.^{10, 18} Bei Lohr et al. verwendete man eine mediane Gesamt-TBI-Dosis von 14,4 Gy mit durch Abschirmung reduzierten Lungendosen von 9 Gy bis 10,5 Gy.¹⁰ Auch Ozsahin et al. reduzierten die auf die Lunge wirkende Dosis auf 9 Gy bei einer Gesamtdosis von 12 Gy.¹⁸

Wie für das Gesamtkollektiv auch, wurde die Lungen- sowie Nieren- und Leberfunktion ebenfalls anhand der Untergruppen betrachtet. Allerdings wurde aufgrund der geringen Größe beider Gruppen lediglich die deskriptive Statistik erhoben. Auf weiterführende Analysen bezüglich Zusammenhänge zwischen Organfunktion und strahlentherapeutischen Eigenschaften wurde in Absprache mit dem Institut für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg verzichtet.

Die Lungenfunktion in Form der DLCO in der Gruppe der Patienten mit einer diagnostizierten AML in CR (1) konnte von allen Patienten vor TBI erhoben werden. Im Durchschnitt ergab sie 71,4%. Drei Monate nach Therapie waren elf Patienten erreichbar mit einer mittleren DLCO von 67,4%. An T3 und T4 konnte

bei neun bzw. acht Patienten die Lungenfunktion im Durchschnitt von 67,4% bzw. 68,2% gemessen werden. Zunächst zeigte sich binnen der ersten drei Monate eine Verschlechterung des Lungenfunktionsparameters, welcher sich jedoch innerhalb der kompletten Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten erneut tendenziell verbesserte. Diese Tendenz wurde auch beim Betrachten der DLCO-Anzahl unter 80% deutlich. Vor Bestrahlung lag bei 75,0% der Patienten dieser Lungenparameter unter dem Grenzwert von 80%. An T2 war dies in absteigender Tendenz bei 63,6% der Patienten der Fall, um zu T3 auf 88,9% wieder anzusteigen. Ein Jahr nach TBI wies die Lungenfunktionsprüfung erneut einen leicht fallenden Trend auf 87,5% auf. Bei Bestimmung der Verhältnisse der DLCO-Ergebnisse nach mit denen vor Therapie wurde ebenso eine Verbesserung deutlich. Der Mittelwert lag ebenso wie der Median bei den Verhältnissen aller drei Zeitpunkte um 1,0. Somit waren die gemessenen Diffusionskapazitäten vor sowie nach TBI und HSCT beinahe identisch. Bezüglich der Messung der DLCO unterhalb des Grenzwertes von 0,9 wurde die steigende Tendenz deutlich. Beim Verhältnis T2/T1 ergab sich bei 36,4% der Patienten ein Quotient kleiner 0,9. Dieser sank bei T3/T1 sowie bei T4/T1 weiter ab auf 22,2% und 12,5%. Aus diesen Ergebnissen lässt sich folgern, dass sich die DLCO nach erfolgter Therapie im Laufe der Nachbeobachtung immer weiter verbessert und sich der Ausgangslungenfunktion weiterhin annähert, auch wenn insgesamt der reine Messwert der DLCO unterhalb des Normwertes von 80% lag.

Bei den sechs autolog transplantierten Patienten konnte lediglich von der Hälfte die Lungenfunktionsprüfung aufgefunden und verwendet werden. Vor TBI hatten alle drei Patienten eine normwertige DLCO über 80%. Nach dreimonatiger Beobachtung war nur bei einem einzigen Patienten diese gemessen worden, wobei es sich um einen Wert kleiner 80% handelte. Daher ließ sich auch das Verhältnis nur bei dieser Person berechnen, und zwar kleiner 0,9. Aufgrund der äußerst kleinen Patientengruppe waren Vergleiche mit der Literatur wenig sinnvoll.

Beim Bewerten der Nierenfunktion bezüglich des Kreatinins konnte in der Patientengruppe mit diagnostizierter AML vor TBI kein pathologischer Wert über 1,09 mg/dl festgestellt werden. Zunächst kam es nach drei Monaten bei 36,4% der Patienten zu einer relevanten Erhöhung des Nierenparameters über den Grenzwert. Sechs Monate nach Therapie reduzierte sich die Patientenanzahl mit für uns relevant erhöhtem Kreatinin auf 18,2%. Bei zwölfmonatiger Kontrolle hingegen zeigte sich eine Verschlechterung der Nierenfunktion bei 22,2% der Patienten. Neben der kleinen Gruppengröße von Beginn an kam mit weiteren Ausscheidern zu jedem Zeitpunkt eine Minimierung hinzu. Dadurch wurde eine Aussage über die tatsächliche Nierenfunktion in einer Patientenkohorte mit diesen Eigenschaften schwierig, einzelne Patienten fielen deutlicher ins Gewicht je kleiner die Gruppe.

In der sechsköpfigen Patientengruppe, die eine autologe HSCT erhielten, hatte ein einzelner Patient vor Beginn der Therapie ein Kreatinin über dem hier verwendeten laborinternen Grenzwert. Sowohl nach drei, nach sechs als auch nach zwölf Monaten zu den Kontrollterminen konnte bei keinem eine relevante Erhöhung des Nierenparameters gemessen werden. Allerdings reduzierte sich die Gruppengröße mit sechs Patienten zu Beginn auf zuletzt einen. Die bereits unter 4.4 zitierten Ergebnisse einer Studie von Lönnerholm et al. bezüglich der Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Messwerte könnten hier erneut zu einem Vergleich dienen. Allerdings ist die einzige Gemeinsamkeit zwischen den Patientenkollektiven die autologe HSCT. Als Unterschied zu der hier untersuchten

Gruppe erfolgte die TBI bei Lönnerholm et al. als Einzeldosis mit 7,5 Gy. Außerdem waren neben der Diagnose NHL auch Patienten mit anderen Erkrankungen wie ALL, AML, CML und multiplem Myelom miteingeschlossen.⁶⁶ Neben diesen aufgezählten Faktoren wirkte sich auch der deutliche Unterschied der Anzahl der Patienten auf die Ergebnisse aus, wodurch das Ziehen von Vergleichen erschwert wurde.

Nicht nur die Lungen- und Nierenfunktion zeigte während der zwölfmonatigen Nachsorge Schwankungen, sondern auch die Leberfunktion. In der Gruppe der AML-Patienten war die ALAT bei mehr als der Hälfte bereits vor Therapiebeginn erhöht, was sich sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten auf 9,1% der Patienten verringerte. Jedoch ein Jahr nach Therapie kam es zu einem erneuten Anstieg der betroffenen Patienten mit erhöhter ALAT auf 22,2%. Einen ähnlichen Verlauf nahm die Erhöhung der ASAT. Vor TBI war bei 8,3% eine Erhöhung gemessen worden. Zu den Nachbeobachtungszeitpunkten T2 und T3 hatte keiner der Patienten ein erhöhtes Enzym, was sich an T4 wieder änderte. Zu diesem Zeitpunkt waren es 11,1%. Die Patientenanzahl reduzierte sich auch hier an jeder Kontrolle.

Bei den autolog transplantierten Patienten kam es ebenfalls zur drastischen Verkleinerung der Gruppengröße. Waren zu Beginn der Therapie sechs Patienten erfasst worden, wurden nach einem Jahr lediglich von einem die Transaminasen bestimmt. An T1 ergab sich eine ALAT-Erhöhung bei 16,7% der Patienten, die nach drei Monaten bei 40,0% nachweisbar war. Nach sechs und zwölf Monaten war eine Erhöhung des Enzyms über den festgesetzten Grenzwert bei 100,0% der Patienten der Fall. Die Messungen der ASAT zeigten an T1, T2 und T4 keine relevante Erhöhung über den Referenzwert. An T3 jedoch hatte der eine erfasste Patient ein Messergebnis über diesem laborinternen Grenzwert.

Für den Vergleich der Organfunktion der Lunge, Niere und Leber gestaltete es sich schwierig, Publikationen mit eben diesem Ziel ausfindig zu machen. In solchen gefundenen Studien lag der Schwerpunkt überwiegend auf unterschiedlichen Therapieregimen mit und ohne TBI, verschiedenen Wirkstoffen und Dosierungen der Chemotherapeutika sowie dem Auftreten einer GvHD, dem Gesamtüberleben oder der Rezidivrate. Das Outcome bezüglich der Organfunktion wurde dagegen nicht beachtet.¹²⁷⁻¹³⁵

Genauso wie in der Gruppe der AML-Patienten spielte in der autolog transplantierten Kohorte für alle drei untersuchten Organfunktionen eine mögliche Verzerrung in Folge der geringen Größe eine große Rolle. Das beobachtete Kollektiv war demnach wenig repräsentativ und die Ergebnisse waren kaum auf andere Patientengruppen zu verallgemeinern.

4.8 Schlussfolgerung

Nach Betrachtung der hier gewonnenen Ergebnisse und dem Vergleich mit anderen Studien lässt sich sagen, dass die von Jahnke et al. entwickelte und erstmalig beschriebene Methode der Ganzkörperbestrahlung keinen Nachteil gegenüber herkömmlichen TBI-Techniken bezüglich der Organfunktion von Lunge, Niere und Leber aufweist.³¹

Die Ergebnisse der Funktionsprüfung einzelner Organe in Abhängigkeit zur verwendeten TBI-Gesamtdosis waren, wie oben beschrieben, beinahe ausschließlich statistisch unabhängig voneinander. Daraus lässt sich folgern, dass

die bogenbasierte Bestrahlung der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim keinen negativen Einfluss auf die strahlensensiblen Organe nach erfolgter Therapie ausübt.

Es muss allerdings beachtet und darauf hingewiesen werden, dass neben der geringen Größe des Patientenkollektivs auch der relativ kurze Nachbeobachtungszeitraum zu Verzerrung der Ergebnisse führen kann und die Vergleiche zu bereits publizierten Artikeln erschwert. Auch das Ausscheiden bzw. die fehlende Erreichbarkeit mancher Patienten an den zuvor festgelegten Nachbeobachtungszeitpunkten führte zu einer starken Abnahme der Gruppengröße. Ein Teil der Patienten war zwar für die zu Beginn durchgeführten Kontrollen miteinbezogen, an den nachfolgenden allerdings außen vor. Dadurch veränderte sich das Kollektiv im Laufe der Beobachtung und war nicht länger einheitlich.

Alles in allem lässt sich dennoch schlussfolgern, dass weder Lunge, Niere noch Leber durch die erneuerte Bestrahlungsmethode in ihrer Funktion negativer beeinflusst wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die hier verwendete Bestrahlungsdosis in Kombination mit der Bestrahlungstechnik im Rahmen der TBI die Organfunktion nicht stärker als erwartet verschlechtert oder dauerhafter schädigt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Dissertationsschrift lag darin, mögliche Auswirkungen der neu entwickelten Bestrahlungstechnik mittels Teilrotation auf die Funktion exponierter Risikoorgane wie Lunge, Niere und Leber zu erfassen.

Zwischen den Jahren 2011 und 2015 wurden insgesamt 46 Patienten der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim, 63,0% männlichen und 37,0% weiblichen Geschlechts, die zur Vorbereitung auf eine Stammzelltransplantation eine Ganzkörperbestrahlung kombiniert mit Chemotherapie erhielten, analysiert. Die zur Analyse erfassten Daten wurden retrospektiv an vier im Voraus definierten Beobachtungszeitpunkten erhoben. Untersucht wurde das Gesamtkollektiv bestehend aus den gesamten 46 Patienten sowie eine Gruppe mit AML-Patienten in CR (1) und 8 Gy TBI und eine zweite aus rein autolog transplantierten Patienten mit MZL.

Die im Vorfeld diagnostizierten Grunderkrankungen des Gesamtkollektivs waren mehrheitlich Leukämien wie AML (58,7%), ALL (8,7%), CMML (2,2%). Aber auch Erkrankungen wie MDS (15,2%), MZL (13,0%) oder Hodgkin-Lymphom (2,2%) waren vertreten. Bestrahlt wurde die Mehrheit der 46 Patienten mit 8 Gy (56,5%), absteigend folgend von 12 Gy (17,4%), 10 Gy (10,9%), 2 Gy (8,7%) und 4 Gy (6,5%). Ein Jahr nach Durchführung der TBI waren 25 Patienten (73,5%) am Leben, neun (26,4%) verstarben binnen zwölf Monate. Bei zwölf der 46 Patienten war zum festgelegten Stichtag keine Nachbeobachtung von einem Jahr gegeben.

Mögliche Zusammenhänge des Ein-Jahres-Überlebens mit der Grunderkrankung sowie der TBI-Dosis wurden überprüft. Weder die Grunderkrankung mit einem p-Wert von $p=0,3998$ noch die TBI-Dosis mit $p=0,1136$ ließen eine Abhängigkeit bezüglich des Ein-Jahres-Überlebens zu.

Die Lungenfunktion wurde anhand der Diffusionskapazität überprüft. Eine DLCO unter 80% wurde als Einschränkung der Lungenfunktion angesehen. Im Verlauf der drei Beobachtungszeitpunkte nach TBI zeigte sich, dass bereits vor TBI 69,1% der Patienten eine verringerte DLCO aufwiesen. Drei, sechs und zwölf Monate nach TBI stieg die Zahl der Patienten mit einer DLCO unter dem Grenzwert von 80% weiter an, von 80,7% über 87,0% auf 89,5%. Um die Lungenfunktion nach durchgeführter TBI besser abschätzen zu können, wurden die Ergebnisse der Messungen ins Verhältnis zu der gemessenen DLCO vor Bestrahlung gesetzt. So erhielt man für jeden Patienten ein individuelles Ergebnis der Lungenfunktion. Der Referenzwert, welcher bei Unterschreitung als pathologisch angesehen wurde, betrug 0,9. Dies bedeutete, dass die Lungenfunktion nach Therapie weniger als 90% der ursprünglichen betrug. Anhand dieser Berechnungen der DLCO-Verhältnisse stellte sich heraus, dass sich im Verlauf des Jahres nach TBI die Anzahl der Patienten mit einer eingeschränkten Lungenfunktion reduzierte. Hatten bei Berechnung des Verhältnisses der DLCO von T2 zu T1 noch 56,7% der Patienten einen Quotienten unter 0,9, verringerte sich die Anzahl bei T3 zu T1 und T4 zu T1 auf 18,2% und 16,7% weiter.

Bei Betrachtung einer möglichen Abhängigkeit zwischen den Ergebnissen der DLCO-Messungen und der verwendeten TBI-Dosis ergab sich zu keiner der drei Nachbeobachtungen eine statistische Signifikanz. Nach drei Monaten ergab sich ein p-Wert von $p=0,3463$, nach sechs Monaten war $p=0,3676$ und nach zwölf Monaten $p=0,2632$. Gleiches ergaben Überprüfungen einer Abhängigkeit zwischen DLCO-Werten kleiner 80% und der Lungendosis. Die p-Werte lagen allesamt oberhalb des Signifikanzniveaus mit $p=0,9369$ an T2, $p=0,3246$ an T3 und $p=0,5252$ an T4. Die individuelleren DLCO-Verhältnisse überprüfte man ebenfalls auf einen möglichen

bestehenden Zusammenhang mit den Bestrahlungsdosen. Mit p-Werten deutlich über dem Signifikanzniveau mit $p=1,0000$ bei T2/T1, $p=0,7014$ bei T3/T1 und $p=1,000$ bei T4/T1 war keine Abhängigkeit nachzuweisen. Ein Zusammenhang von DLCO-Verhältnis und Lungendosis wurde sowohl nach drei als auch nach zwölf Monaten mit $p=0,9589$ und $p=0,2579$ widerlegt. Lediglich ein halbes Jahr nach Therapie wurde eine statistische Signifikanz bei $p=0,0107$ berechnet.

Für die Auswertung der Nierenfunktion lag das Augenmerk auf dem Laborparameter Kreatinin. Eine Erhöhung dieses Parameters oberhalb der laborinternen Grenze von 1,09 mg/dl stellte eine Einschränkung der Nierenfunktion dar. War bei 8,7% der Patienten ein erhöhtes Kreatinin vor TBI gemessen worden, so stieg die Patientenzahl mit erhöhten Nierenparametern zu den Zeitpunkten T2 und T3 auf 31,6% und 35,3% an. Ein Jahr nach Therapie konnte eine relevante Kreatininerhöhung bei 21,7% der Patienten ausgemacht werden. Ein Zusammenhang zwischen den Kreatininwerten und der TBI-Dosis konnte nicht nachgewiesen werden. Die p-Werte ergaben an T2 $p=0,5895$, an T3 $p=0,8697$ und an T4 $p=1,0000$.

Bei Überprüfung der Leberfunktion anhand der Enzyme ALAT und ASAT zeigte sich tendenziell eine relevante Erhöhung über den laborinternen Grenzwert. Vor TBI lag bei 28,3% der Patienten die ALAT oberhalb des Grenzwertes. Sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten lag die Anzahl der Patienten mit relevanter Erhöhung mit 15,4% und 20,6% niedriger als vor Therapie, nach zwölf Monaten erfolgte der Anstieg auf 30,4% nahe dem Ausgangswert. Ebenso wie bei der Lungen- und Nierenfunktionsprüfung konnte zwischen der Erhöhung der ALAT und der verwendeten TBI-Dosis kein statistischer Zusammenhang nachgewiesen werden (T2: $p=0,2133$, T3: $p=0,1922$, T4: $p=0,4237$). Bei der Betrachtung der ASAT arbeitete sich eine stetige Steigerung der Patientenzahl mit Leberwerterhöhung heraus. Vor TBI hatten lediglich 2,17% eine ASAT höher dem Grenzwert. An T2, T3 und T4 waren dies 5,9%, 9,1% und 9,1%. Die Abhängigkeit zwischen ASAT-Erhöhung und TBI-Dosis konnte lediglich zum Zeitpunkt T2 mit einem p-Wert von $p=0,0018$ gezeigt werden. An T3 und T4 waren mit p-Werten von $p=0,3807$ und $p=0,4398$ keine statistischen Signifikanzen mehr gegeben.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse, die das gesamte Patientenkollektiv betreffen, schlussfolgern, dass die Funktion der exponierten Organe Lunge und Niere sich nicht relevant verschlechterte. Anhand der DLCO ließ sich erkennen, dass die rein gemessene Lungenfunktion bis zu einem Jahr nach Therapie stetig abnahm. Durch die Verhältnisse der Lungenfunktion an den Nachsorgezeitpunkten und vor TBI zeigte sich, dass während des Nachsorgejahres eine relevante Verschlechterung weniger wurde. Die Nierenfunktion nahm unmittelbar nach Therapie zunächst ab, über einen Zeitraum von zwölf Monaten trat letztlich jedoch wieder eine Verbesserung ein. Bezüglich der Leberfunktion stellte sich anhand der Auswertung eine Erhöhung der ALAT bereits vor Therapie dar, welche auch zu den Nachsorgezeitpunkten weiter in ähnlichem Ausmaß bestand. Eine kontinuierliche Erhöhung der ASAT während des Nachsorgejahres ließ sich aufgrund des unspezifischen Vorkommens des Enzyms nicht eindeutig der TBI zuordnen. Eine Erhöhung sowohl der Kreatinin- als auch der Leberwerte und somit eine Verschlechterung der jeweiligen Organfunktion kann neben dem Einfluss der Ganzkörperbestrahlung auch durch die Toxizität der Chemotherapeutika mitbegründet sein. Zusätzlich konnte kein Zusammenhang zwischen aller Organfunktionen und der TBI-Dosis festgestellt werden.

Die Beobachtungen der beiden Untergruppen machten deutlich, dass die Anzahl des untersuchten Patientenkollektivs zu gering war, um dieses weiter zu unterteilen. Gerade in der Gruppe der autolog transplantierten Patienten verringerte sich die Anzahl der nachgesorgten Patienten zu jeder weiteren Nachkontrolle. Ein Jahr nach Thera-

pie wurden die Laborwerte der Niere und der Leber lediglich von einem Patienten erhoben, die Lungenfunktion wurde nicht geprüft. Die Ergebnisse der zwölfköpfigen Patientengruppe mit Diagnose AML in CR (1) und TBI mit 8 Gy wurden ebenfalls durch eine Abnahme der Patientengröße während des einen Jahres beeinflusst, allerdings nicht so deutlich wie die des autolog transplantierten Kollektivs. Sowohl die Anzahl der Patienten mit verschlechterter Lungenfunktion in Form der DLCO oder deren Verhältnisse als auch mit Kreatinin-, ALAT-, ASAT-Werten über den laborinternen Grenzwerten ergaben ähnliche Verläufe wie in den Ergebnissen des Gesamtkollektivs. Vergleichbar war ebenfalls die Funktion der Risikoorgane ein Jahr nach Therapie.

Trotz geringer Gruppengröße und damit verbunden relativ kleiner Patientenzahl während der Nachsorgezeiträume konnte gezeigt werden, dass die erneuerte Bestrahlungstechnik in Teilrotation keine über das normale Maß hinausgehende Auswirkungen auf die Funktion der exponierten Risikoorgane Lunge, Niere und Leber hat.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Heinzelmann, F, Ottinger, H, Muller, CH, Allgaier, S, Faul, C, Bamberg, M, Belka, C: Total-body irradiation--role and indications: results from the German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST). *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 182: 222-230, 2006.
2. Buchholz, S, Ganser, A: Hämatopoetische Stammzelltransplantation. *Der Internist*, 50: 572-580, 2009.
3. Heinzelmann, F, Faul, C, Belka, C: Ganzkörperbestrahlung. *Der Onkologe*, 13: 397-408, 2007.
4. Wong, JYC, Filippi, AR, Dabaja, BS, Yahalom, J, Specht, L: Total Body Irradiation: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 101: 521-529, 2018.
5. Barrett, A: Total body irradiation before bone marrow transplantation: a review. *Clinical radiology*, 33: 131-135, 1982.
6. Bremer, M, Karstens, JH: Strahlentherapeutische Interventionen bei Leukämien. *Der Onkologe*, 12: 1022-1029, 2006.
7. Niethammer, AG, Hensley, FW: Ganzkörperbestrahlung. In: *Strahlentherapie*. 2., überarb. Aufl. ed. edited by WANNENMACHER, M., WENZ, F., DEBUS, J., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp 187-197.
8. Copelan, EA, Hamilton, BK, Avalos, B, Ahn, KW, Bolwell, BJ, Zhu, X, Aljurf, M, van Besien, K, Bredeson, C, Cahn, JY, Costa, LJ, de Lima, M, Gale, RP, Hale, GA, Halter, J, Hamadani, M, Inamoto, Y, Kamble, RT, Litzow, MR, Loren, AW, Marks, DI, Olavarria, E, Roy, V, Sabloff, M, Savani, BN, Seftel, M, Schouten, HC, Ustun, C, Waller, EK, Weisdorf, DJ, Wirk, B, Horowitz, MM, Arora, M, Szer, J, Cortes, J, Kalaycio, ME, Maziarz, RT, Saber, W: Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood*, 122: 3863-3870, 2013.
9. Girinsky, T, Socie, G, Ammarguellat, H, Cosset, JM, Briot, E, Bridier, A, Gluckman, E: Consequences of two different doses to the lungs during a single dose of total body irradiation: results of a randomized study on 85 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 30: 821-824, 1994.
10. Lohr, F, Wenz, F, Schraube, P, Flentje, M, Haas, R, Zierhut, D, Fehrentz, D, Hunstein, W, Wannenmacher, M: Lethal pulmonary toxicity after autologous bone marrow transplantation/peripheral blood stem cell transplantation for hematological malignancies. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 48: 45-51, 1998.

11. Chiang, Y, Tsai, CH, Kuo, SH, Liu, CY, Yao, M, Li, CC, Huang, SY, Ko, BS, Lin, CT, Hou, HA, Chou, WC, Liu, JH, Lin, CC, Wu, SJ, Hsu, SC, Chen, YC, Lin, KH, Lin, DT, Chou, HT, Lu, MY, Yang, YL, Chang, HH, Liu, MC, Liao, XW, Wu, JK, Chou, SC, Cheng, CL, Chen, CY, Tsay, W, Tien, HF, Tang, JL, Chen, YH: Reduced incidence of interstitial pneumonitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a modified technique of total body irradiation. *Scientific reports*, 6: 36730, 2016.
12. Beelen, DW, Mytilineos, PDJ: DRST Jahresbericht 2017. 2018. Online: <http://www.drst.de/download/jb2017.pdf>, Stand: 01.02.2019.
13. Gratwohl, A, Pasquini, MC, Aljurf, M, Atsuta, Y, Baldomero, H, Foeken, L, Gratwohl, M, Bouzas, LF, Confer, D, Frauendorfer, K, Gluckman, E, Greinix, H, Horowitz, M, Iida, M, Lipton, J, Madrigal, A, Mohty, M, Noel, L, Novitzky, N, Nunez, J, Oudshoorn, M, Passweg, J, van Rood, J, Szer, J, Blume, K, Appelbaum, FR, Kodaera, Y, Niederwieser, D: One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *The Lancet Haematology*, 2: e91-100, 2015.
14. Passweg, JR, Baldomero, H, Bader, P, Bonini, C, Cesaro, S, Dreger, P, Duarte, RF, Dufour, C, Kuball, J, Farge-Bancel, D, Gennery, A, Kroger, N, Lanza, F, Nagler, A, Sureda, A, Mohty, M: Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone marrow transplantation*, 51: 786-792, 2016.
15. Ottinger, H, Müller, C, Beelen, DW, Ehninger, G, Schmitz, N, Zander, A, Schrezenmeier, H: Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. *Dtsch Arztebl International*, 103: 2381-2386, 2006.
16. Belkacemi, Y, Pene, F, Touboul, E, Rio, B, Leblond, V, Gorin, NC, Laugier, A, Gemici, C, Housset, M, Ozsahin, M: Total-body irradiation before bone marrow transplantation for acute leukemia in first or second complete remission. Results and prognostic factors in 326 consecutive patients. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 174: 92-104, 1998.
17. Igaki, H, Karasawa, K, Sakamaki, H, Saito, H, Nakagawa, K, Ohtomo, K, Tanaka, Y: Renal dysfunction after total-body irradiation. Significance of selective renal shielding blocks. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 181: 704-708, 2005.
18. Ozsahin, M, Belkacemi, Y, Pene, F, Laporte, J, Rio, B, Leblond, V, Korbas, D, Touboul, E, Gorin, NC, Schlienger, M, Laugier, A: Interstitial pneumonitis following autologous bone-marrow transplantation conditioned with cyclophosphamide and total-body irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 34: 71-77, 1996.
19. Schneider, RA, Schultze, J, Jensen, JM, Hebbinghaus, D, Galalae, R, Kimmig, BN: 20 years of experience in static intensity-modulated total-body irradiation and lung toxicity. Results in 257 consecutive patients. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 183: 545-551, 2007.

20. Schneider, RA, Schultze, J, Jensen, JM, Hebbinghaus, D, Galalae, RM: Long-term outcome after static intensity-modulated total body radiotherapy using compensators stratified by pediatric and adult cohorts. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 70: 194-202, 2008.
21. Shank, B, Chu, FC, Dinsmore, R, Kapoor, N, Kirkpatrick, D, Teitelbaum, H, Reid, A, Bonfiglio, P, Simpson, L, O'Reilly, RJ: Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. Results in seventy leukemia patients with allogeneic transplants. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 9: 1607-1611, 1983.
22. Carruthers, SA, Wallington, MM: Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *British journal of cancer*, 90: 2080-2084, 2004.
23. Belkacemi, Y, Ozsahin, M, Pene, F, Rio, B, Laporte, JP, Leblond, V, Touboul, E, Schlienger, M, Gorin, NC, Laugier, A: Cataractogenesis after total body irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 35: 53-60, 1996.
24. Bolling, T, Kreuziger, DC, Ernst, I, Elsayed, H, Willich, N: Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 187: 311-315, 2011.
25. Kumar, M, Saleh, A, Rao, PV, Ochoa, S, Meyers, L, Miller, A, Graham-Pole, J: Toxicity associated with high-dose cytosine arabinoside and total body irradiation as conditioning for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 19: 1061-1064, 1997.
26. Miralbell, R, Bieri, S, Mermillod, B, Helg, C, Sancho, G, Pastoors, B, Keller, A, Kurtz, JM, Chapuis, B: Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14: 579-585, 1996.
27. Weiner, RS, Bortin, MM, Gale, RP, Gluckman, E, Kay, HE, Kolb, HJ, Hartz, AJ, Rimm, AA: Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors. *Annals of internal medicine*, 104: 168-175, 1986.
28. Szekely, J, Fabry, L, Forgacs, G, Kontra, G, Petranyi, J, Esik, O, Nemeth, G: Total body irradiation before bone marrow transplantation. Technique and acute toxicity. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 175: 606-610, 1999.
29. Gruen, A, Ebell, W, Wlodarczyk, W, Neumann, O, Kuehl, JS, Stromberger, C, Budach, V, Marnitz, S: Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiation oncology (London, England)*, 8: 92, 2013.
30. Ramm, U, Licher, J, Moog, J, Scherf, C, Kara, E, Bottcher, HD, Rodel, C, Mose, S: In vivo dosimetry with semiconducting diodes for dose verification in total-

- body irradiation. A 10-year experience. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 184: 376-380, 2008.
31. Jahnke, A, Jahnke, L, Molina-Duran, F, Ehmann, M, Kantz, S, Steil, V, Wenz, F, Glatting, G, Lohr, F, Polednik, M: Arc therapy for total body irradiation--a robust novel treatment technique for standard treatment rooms. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 110: 553-557, 2014.
 32. Polednik, M, Lohr, F, Ehmann, M, Wenz, F: Accelerating total body irradiation with large field modulated arc therapy in standard treatment rooms without additional equipment. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 191: 869-874, 2015.
 33. Cosset, JM, Baume, D, Pico, JL, Shank, B, Girinski, T, Benhamou, E, Briot, E, Malaise, E, Hayat, M, Dutreix, J: Single dose versus hyperfractionated total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: a non-randomized comparative study of 54 patients at the Institut Gustave-Roussy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 15: 151-160, 1989.
 34. Thomas, ED, Clift, RA, Hersman, J, Sanders, JE, Stewart, P, Buckner, CD, Fefer, A, McGuffin, R, Smith, JW, Storb, R: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemic in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 8: 817-821, 1982.
 35. Singh, AK, Karimpour, SE, Savani, BN, Guion, P, Hope, AJ, Mansueti, JR, Ning, H, Altemus, RM, Wu, CO, Barrett, AJ: Pretransplant pulmonary function tests predict risk of mortality following fractionated total body irradiation and allogeneic peripheral blood stem cell transplant. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 66: 520-527, 2006.
 36. Zierhut, D, Lohr, F, Schraube, P, Huber, P, Wenz, F, Haas, R, Fehrentz, D, Flentje, M, Hunstein, W, Wannenmacher, M: Cataract incidence after total-body irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 46: 131-135, 2000.
 37. Deeg, HJ, Flournoy, N, Sullivan, KM, Sheehan, K, Buckner, CD, Sanders, JE, Storb, R, Witherspoon, RP, Thomas, ED: Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 10: 957-964, 1984.
 38. Ozsahin, M, Belkacemi, Y, Pene, F, Dominique, C, Schwartz, LH, Uzal, C, Lefkopoulos, D, Gindrey-Vie, B, Vitu-Loas, L, Touboul, E, et al.: Total-body irradiation and cataract incidence: a randomized comparison of two instantaneous dose rates. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 28: 343-347, 1994.
 39. Belkacemi, Y, Ozsahin, M, Rio, B, Laporte, JP, Leblond, V, Pene, F, Laugier, A: Is veno-occlusive disease incidence influenced by the total-body irradiation

- technique? *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 171: 694-697, 1995.
40. Miralbell, R, Sancho, G, Bieri, S, Carrio, I, Helg, C, Brunet, S, Martin, PY, Sureda, A, Gomez De Segura, G, Chapuis, B, Estorch, M, Ozsahin, M, Keller, A: Renal insufficiency in patients with hematologic malignancies undergoing total body irradiation and bone marrow transplantation: a prospective assessment. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 58: 809-816, 2004.
 41. Rottinger, EM, Bartkowiak, D, Bunjes, D, Wennauer, R, Dohr, D: Enhanced renal toxicity of total body irradiation combined with radioimmunotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*, 179: 702-707, 2003.
 42. Deeg, HJ: Acute and delayed toxicities of total body irradiation. Seattle Marrow Transplant Team. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 9: 1933-1939, 1983.
 43. Ozsahin, M, Pene, F, Touboul, E, Gindrey-Vie, B, Dominique, C, Lefkopoulos, D, Krzisch, C, Balosso, J, Vitu, L, Schwartz, LH, et al.: Total-body irradiation before bone marrow transplantation. Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer*, 69: 2853-2865, 1992.
 44. Buchali, A, Feyer, P, Groll, J, Massenkeil, G, Arnold, R, Budach, V: Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 54: 157-162, 2000.
 45. Salazar, OM, Rubin, P, Keller, B, Scarantino, C: Systemic (half-body) radiation therapy: response and toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 4: 937-950, 1978.
 46. Neiman, PE, Reeves, W, Ray, G, Flournoy, N, Lerner, KG, Sale, GE, Thomas, ED: A prospective analysis interstitial pneumonia and opportunistic viral infection among recipients of allogeneic bone marrow grafts. *The Journal of infectious diseases*, 136: 754-767, 1977.
 47. Della Volpe, A, Ferreri, AJ, Annaloro, C, Mangili, P, Rosso, A, Calandrino, R, Villa, E, Lambertenghi-Delilieri, G, Fiorino, C: Lethal pulmonary complications significantly correlate with individually assessed mean lung dose in patients with hematologic malignancies treated with total body irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 52: 483-488, 2002.
 48. Barrett, A, Depledge, MH, Powles, RL: Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 9: 1029-1033, 1983.
 49. Guinan, EC, Tarbell, NJ, Niemeyer, CM, Sallan, SE, Weinstein, HJ: Intravascular hemolysis and renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Blood*, 72: 451-455, 1988.

50. Deeg, HJ, Sullivan, KM, Buckner, CD, Storb, R, Appelbaum, FR, Clift, RA, Doney, K, Sanders, JE, Witherspoon, RP, Thomas, ED: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone marrow transplantation*, 1: 151-157, 1986.
51. Cahu, X, Labopin, M, Giebel, S, Aljurf, M, Kyrzcz-Krzemien, S, Socié, G, Eder, M, Bonifazi, F, Bunjes, D, Vigouroux, S, Michallet, M, Stelljes, M, Zuckerman, T, Finke, J, Passweg, J, Yakoub-Agha, I, Niederwieser, D, Sucak, G, Sengeløv, H, Polge, E, Nagler, A, Esteve, J, Mohty, M, on behalf of the Acute Leukemia Working Party of, E: Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT. *Bone marrow transplantation*, 51: 351-357, 2016.
52. Braun, J, Rau, R: An update on methotrexate. *Current opinion in rheumatology*, 21: 216-223, 2009.
53. Wang, W, Zhou, H, Liu, L: Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *European journal of medicinal chemistry*, 158: 502-516, 2018.
54. Lawton, CA, Cohen, EP, Barber-Derus, SW, Murray, KJ, Ash, RC, Casper, JT, Moulder, JE: Late renal dysfunction in adult survivors of bone marrow transplantation. *Cancer*, 67: 2795-2800, 1991.
55. Gopal, R, Ha, CS, Tucker, SL, Khouri, IF, Giralt, SA, Gajewski, JL, Andersson, BS, Cox, JD, Champlin, RE: Comparison of two total body irradiation fractionation regimens with respect to acute and late pulmonary toxicity. *Cancer*, 92: 1949-1958, 2001.
56. Barrett, A, Nicholls, J, Gibson, B: Late effects of total body irradiation. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 9: 131-135, 1987.
57. Ozsahin, M, Pene, F, Cosset, JM, Laugier, A: Morbidity After Total Body Irradiation. *Seminars in radiation oncology*, 4: 95-102, 1994.
58. Pino y Torres, JL, Bross, DS, Lam, WC, Wharam, MD, Santos, GW, Order, SE: Risk factors in interstitial pneumonitis following allogeneic bone marrow transplantation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 8: 1301-1307, 1982.
59. Chen, CI, Abraham, R, Tsang, R, Crump, M, Keating, A, Stewart, AK: Radiation-associated pneumonitis following autologous stem cell transplantation: predictive factors, disease characteristics and treatment outcomes. *Bone marrow transplantation*, 27: 177-182, 2001.
60. Sampath, S, Schultheiss, TE, Wong, J: Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 63: 876-884, 2005.

61. Soule, BP, Simone, NL, Savani, BN, Ning, H, Albert, PS, Barrett, AJ, Singh, AK: Pulmonary function following total body irradiation (with or without lung shielding) and allogeneic peripheral blood stem cell transplant. *Bone marrow transplantation*, 40: 573-578, 2007.
62. Jain, NA, Pophali, PA, Klotz, JK, Ito, S, Koklanaris, E, Chawla, K, Hourigan, CS, Gormley, N, Savani, BN, Barrett, AJ, Battiwalla, M: Repair of impaired pulmonary function is possible in very-long-term allogeneic stem cell transplantation survivors. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 20: 209-213, 2014.
63. Gore, EM, Lawton, CA, Ash, RC, Lipchik, RJ: Pulmonary function changes in long-term survivors of bone marrow transplantation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 36: 67-75, 1996.
64. Kemmner, S, Verbeek, M, Heemann, U: Renal dysfunction following bone marrow transplantation. *Journal of nephrology*, 30: 201-209, 2017.
65. Tarbell, NJ, Guinan, EC, Niemeyer, C, Mauch, P, Sallan, SE, Weinstein, HJ: Late onset of renal dysfunction in survivors of bone marrow transplantation. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 15: 99-104, 1988.
66. Lonnerholm, G, Carlson, K, Bratteby, LE, Backlund, L, Hagberg, H, Rikner, G, Smedmyr, B, Oberg, G, Simonsson, B: Renal function after autologous bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 8: 129-134, 1991.
67. Arnaout, K, Patel, N, Jain, M, El-Amm, J, Amro, F, Tabbara, IA: Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer investigation*, 32: 349-362, 2014.
68. Dalle, JH, Giralt, SA: Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 22: 400-409, 2016.
69. Ramasamy, K, Lim, ZY, Pagliuca, A, Grundy, R, Devereux, S, Ho, AY, Mufti, GJ: Incidence and management of hepatic venoocclusive disease in 237 patients undergoing reduced-intensity conditioning (RIC) haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone marrow transplantation*, 38: 823-824, 2006.
70. Jones, RJ, Lee, KS, Beschorner, WE, Vogel, VG, Grochow, LB, Braine, HG, Vogelsang, GB, Sensenbrenner, LL, Santos, GW, Saral, R: Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*, 44: 778-783, 1987.
71. Bearman, SI, Anderson, GL, Mori, M, Hinds, MS, Shulman, HM, McDonald, GB: Venoocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 11: 1729-1736, 1993.

72. McDonald, GB, Hinds, MS, Fisher, LD, Schoch, HG, Wolford, JL, Banaji, M, Hardin, BJ, Shulman, HM, Clift, RA: Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Annals of internal medicine*, 118: 255-267, 1993.
73. McDonald, GB, Sharma, P, Matthews, DE, Shulman, HM, Thomas, ED: Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 4: 116-122, 1984.
74. Dulley, FL, Kanfer, EJ, Appelbaum, FR, Amos, D, Hill, RS, Buckner, CD, Shulman, HM, McDonald, GB, Thomas, ED: Venocclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*, 43: 870-873, 1987.
75. Ganem, G, Saint-Marc Girardin, MF, Kuentz, M, Cordonnier, C, Marinello, G, Teboul, C, Braconnier, F, Vernant, JP, Dhumeaux, D, Le Bourgeois, JP: Venocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in man. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 14: 879-884, 1988.
76. Coppel, JA, Richardson, PG, Soiffer, R, Martin, PL, Kernan, NA, Chen, A, Guinan, E, Vogelsang, G, Krishnan, A, Giralt, S, Revta, C, Carreau, NA, Iacobelli, M, Carreras, E, Ruutu, T, Barbui, T, Antin, JH, Niederwieser, D: Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: incidence, clinical course, and outcome. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 16: 157-168, 2010.
77. Shulman, HM, Hinterberger, W: Hepatic veno-occlusive disease--liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*, 10: 197-214, 1992.
78. Thomas, O, Mahe, M, Campion, L, Bourdin, S, Milpied, N, Brunet, G, Lisbona, A, Le Mevel, A, Moreau, P, Harousseau, J, Cuilliere, J: Long-term complications of total body irradiation in adults. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 49: 125-131, 2001.
79. Filipovich, AH, Weisdorf, D, Pavletic, S, Socie, G, Wingard, JR, Lee, SJ, Martin, P, Chien, J, Przepiorka, D, Couriel, D, Cowen, EW, Dinndorf, P, Farrell, A, Hartzman, R, Henslee-Downey, J, Jacobsohn, D, McDonald, G, Mittleman, B, Rizzo, JD, Robinson, M, Schubert, M, Schultz, K, Shulman, H, Turner, M, Vogelsang, G, Flowers, ME: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 11: 945-956, 2005.
80. Funke, VA, Moreira, MC, Vigorito, AC: Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 62 Suppl 1: 44-50, 2016.

81. Finke, J: Chronic graft versus host disease (GvHD): causes, manifestation, diagnosis and treatment option. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 137: 2166-2170, 2012.
82. Wolff, D, Bertz, H, Greinix, H, Lawitschka, A, Halter, J, Holler, E: The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Deutsches Arzteblatt international*, 108: 732-740, 2011.
83. Horwitz, ME, Sullivan, KM: Chronic graft-versus-host disease. *Blood reviews*, 20: 15-27, 2006.
84. Perkins, J, Field, T, Kim, J, Kharfan-Dabaja, MA, Fernandez, H, Ayala, E, Perez, L, Xu, M, Alsina, M, Ochoa, L, Sullivan, D, Janssen, W, Anasetti, C: A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 16: 937-947, 2010.
85. Lazarus, HM, Vogelsang, GB, Rowe, JM: Prevention and treatment of acute graft-versus-host disease: the old and the new. A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Bone marrow transplantation*, 19: 577-600, 1997.
86. Kim, DY, Kim, IH, Yoon, SS, Kang, HJ, Shin, HY, Kang, HC: Effect of dose rate on pulmonary toxicity in patients with hematolymphoid malignancies undergoing total body irradiation. *Radiation oncology (London, England)*, 13: 180, 2018.
87. Hirabayashi, N, Goto, S, Ishii, M, Yuge, M, Mitsuma, A, Noda, N: Busulfan, cyclophosphamide and total body irradiation as conditioning for allogeneic bone marrow transplantation for acute and chronic myeloid leukemia. *Bone marrow transplantation*, 21: 1079-1083, 1998.
88. Khalil, MMI, Messner, HA, Lipton, JH, Kim, DD, Viswabandya, A, Thyagu, S, Deotare, U, Michelis, FV: Fludarabine and busulfan plus low-dose TBI as reduced intensity conditioning in older patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant for myeloid malignancies. *Annals of hematology*, 97: 1975-1985, 2018.
89. Stelljes, M, Bornhauser, M, Kroger, M, Beyer, J, Sauerland, MC, Heinecke, A, Berning, B, Scheffold, C, Silling, G, Buchner, T, Neubauer, A, Fauser, AA, Ehninger, G, Berdel, WE, Kienast, J: Conditioning with 8-Gy total body irradiation and fludarabine for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood*, 106: 3314-3321, 2005.
90. Savani, BN, Montero, A, Srinivasan, R, Singh, A, Shenoy, A, Mielke, S, Rezvani, K, Karimpour, S, Childs, R, Barrett, AJ: Chronic GVHD and pretransplantation abnormalities in pulmonary function are the main determinants predicting worsening pulmonary function in long-term survivors after stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the*

- American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12: 1261-1269, 2006.
91. Savani, BN, Montero, A, Wu, C, Nlonda, N, Read, E, Dunbar, C, Childs, R, Solomon, S, Barrett, AJ: Prediction and prevention of transplant-related mortality from pulmonary causes after total body irradiation and allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 11: 223-230, 2005.
 92. Bacigalupo, A, Ballen, K, Rizzo, D, Giralto, S, Lazarus, H, Ho, V, Apperley, J, Slavin, S, Pasquini, M, Sandmaier, BM, Barrett, J, Blaise, D, Lowski, R, Horowitz, M: Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 15: 1628-1633, 2009.
 93. Munker, R, Labopin, M, Esteve, J, Schmid, C, Mohty, M, Nagler, A: Mixed phenotype acute leukemia: outcomes with allogeneic stem cell transplantation. A retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*, 102: 2134-2140, 2017.
 94. Yanada, M, Kurosawa, S, Kobayashi, T, Ozawa, Y, Kanamori, H, Kobayashi, N, Sawa, M, Nakamae, H, Uchida, N, Hashimoto, H, Fukuda, T, Hirokawa, M, Atsuta, Y, Yano, S: Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for younger patients with acute myeloid leukemia: a registry-based study. *Bone marrow transplantation*, 52: 818-824, 2017.
 95. Christopeit, M, Labopin, M, Gorin, NC, Saraceni, F, Passweg, J, Forcade, E, Maertens, J, Van Lint, MT, Bosi, A, Niederwieser, D, Ehninger, G, Polge, E, Mohty, M, Nagler, A: Allogeneic stem cell transplantation following relapse post autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of 537 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *American journal of hematology*, 93: 1532-1542, 2018.
 96. Chhabra, S, Ahn, KW, Hu, ZH, Jain, S, Assal, A, Cerny, J, Copelan, EA, Daly, A, DeFilipp, Z, Gadalla, SM, Gale, RP, Ganguly, S, Hamilton, BK, Hildebrandt, GC, Hsu, JW, Inamoto, Y, Kanate, AS, Khoury, HJ, Lazarus, HM, Litzow, MR, Nathan, S, Olsson, RF, Pawarode, A, Ringden, O, Rowe, JM, Saad, A, Savani, BN, Schouten, HC, Seo, S, Shah, NN, Solh, M, Stuart, RK, Ustun, C, Woolfrey, AE, Yared, JA, Alyea, EP, Kalaycio, ME, Papat, U, Sobecks, RM, Saber, W: Myeloablative vs reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*, 2: 2922-2936, 2018.
 97. Sibai, H, Falcone, U, Deotare, U, Michelis, FV, Uhm, J, Gupta, V, Kuruvilla, J, Lipton, JH, Seftel, MD, Messner, HA, Kim, DDH: Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning in Patients with Myeloid Malignancies: A Propensity Score-Matched Analysis. *Biology of blood and marrow*

transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, 22: 2270-2275, 2016.

98. Scott, BL, Pasquini, MC, Logan, BR, Wu, J, Devine, SM, Porter, DL, Maziarz, RT, Warlick, ED, Fernandez, HF, Alyea, EP, Hamadani, M, Bashey, A, Giralt, S, Geller, NL, Leifer, E, Le-Rademacher, J, Mendizabal, AM, Horowitz, MM, Deeg, HJ, Horwitz, ME: Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35: 1154-1161, 2017.
99. Bornhauser, M, Kienast, J, Trenchel, R, Burchert, A, Hegenbart, U, Stadler, M, Baumann, H, Schafer-Eckart, K, Holler, E, Kroger, N, Schmid, C, Einsele, H, Kiehl, MG, Hiddemann, W, Schwerdtfeger, R, Buchholz, S, Dreger, P, Neubauer, A, Berdel, WE, Ehninger, G, Beelen, DW, Schetelig, J, Stelljes, M: Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 13: 1035-1044, 2012.
100. Sanz, MA, Labopin, M, Gorin, NC, de la Rubia, J, Arcese, W, Meloni, G, Bacigalupo, A, Alessandrino, P, Carreras, E, Iriando, A, Novitzky, N, Jacobs, P, Bandini, G, Lo-Coco, F, Frassoni, F, Rocha, V: Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation*, 39: 461-469, 2007.
101. Cohen, EP: Renal failure after bone-marrow transplantation. *Lancet (London, England)*, 357: 6-7, 2001.
102. Cassady, JR: Clinical radiation nephropathy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 31: 1249-1256, 1995.
103. Lepper, PM, Dufour, JF: Elevated transaminases - what to do if everything was done? *Praxis*, 98: 330-334, 2009.
104. Neumeister, B: Enzyme. In: *Klinikleitfaden Labordiagnostik*. 2. ed. edited by NEUMEISTER, B., BÖHM, B. O., Munich, Urban & Fischer, 2018, pp 77-93.
105. Halwachs-Baumann, G: Hepatologische Labordiagnostik. In: *Labormedizin: Klinik - Praxis - Fallbeispiele*. Vienna, Springer Vienna, 2011, pp 91-132.
106. Krebsregisterdaten, Zf, e.V., GdEKiD: Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017. Online: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile, Stand: 19.02.2019.
107. Nennecke, A, Wienecke, A, Kraywinkel, K: Inzidenz und Überleben bei Leukämien in Deutschland nach aktuellen standardisierten Kategorien. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 57: 93-102, 2014.

108. Hoelzer, D, Gökbuget, N: Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. *Der Onkologe*, 12: 983-1002, 2006.
109. Gökbuget, N: Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. 2017. Online: <https://www.aerztekammer-bw.de/10aerzte/20fortbildung/20praxis/88arzneimitteltherapie/1710.pdf>, Stand: 20.02.2019.
110. Aldoss, I, Forman, SJ, Pullarkat, V: Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *Journal of oncology practice*, 15: 67-75, 2019.
111. La Meir, F, Boch, T, Nowak, D, Metzgeroth, G, Hofmann, W-K: Myelodysplastische Syndrome. In: *Geriatrische Onkologie*. edited by EBERT, M., HÄRTEL, N., WEDDING, U., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2018, pp 183-197.
112. Giagounidis, A: Myelodysplastische Syndrome. *Der Internist*, 54: 699-708, 2013.
113. Germing, U, Kobbe, G, Haas, R, Gattermann, N: Myelodysplastische Syndrome. *Dtsch Arztebl International*, 110: 783-790, 2013.
114. Wiernik, PH: Acute lymphoblastic leukemia of adulthood: progress or not? *Current treatment options in oncology*, 12: 303-311, 2011.
115. Bassan, R, Hoelzer, D: Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29: 532-543, 2011.
116. Zhang, Z-h, Lian, X-y, Yao, D-m, He, P-f, Ma, J-c, Xu, Z-j, Guo, H, Zhang, W, Lin, J, Qian, J: Reduced intensity conditioning of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in patients older than 50 years of age: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143: 1853-1864, 2017.
117. Belkacemi, Y, Labopin, M, Giebel, S, Loganadane, G, Miszczyk, L, Michallet, M, Socie, G, Schaap, NPM, Cornelissen, JJ, Yakoub-Agha, I, Polge, E, Mohty, M, Gorin, NC, Nagler, A: Single-Dose Daily Fractionation Is Not Inferior to Twice-a-Day Fractionated Total-Body Irradiation Before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia: A Useful Practice Simplification Resulting From the SARASIN Study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 102: 515-526, 2018.
118. Holtick, U, Shimabukuro-Vornhagen, A, Chakupurakal, G, Theurich, S, Leitzke, S, Burst, A, Hallek, M, von Bergwelt-Baildon, M, Scheid, C, Chemnitz, JM: FLAMSA reduced-intensity conditioning is equally effective in AML patients with primary induction failure as well as in first or second complete remission. *European journal of haematology*, 96: 475-482, 2016.
119. Krejci, M, Doubek, M, Dusek, J, Brychtova, Y, Racil, Z, Navratil, M, Tomiska, M, Horky, O, Pospisilova, S, Mayer, J: Combination of fludarabine, amsacrine, and cytarabine followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic

- hematopoietic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Annals of hematology*, 92: 1397-1403, 2013.
120. Hegenbart, U, Niederwieser, D, Sandmaier, BM, Maris, MB, Shizuru, JA, Greinix, H, Cordonnier, C, Rio, B, Gratwohl, A, Lange, T, Al-Ali, H, Storer, B, Maloney, D, McSweeney, P, Chauncey, T, Agura, E, Bruno, B, Maziarz, RT, Petersen, F, Storb, R: Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24: 444-453, 2006.
 121. Huisman, C, Meijer, E, Petersen, EJ, Lokhorst, HM, Verdonck, LF: Hematopoietic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in acute myelogenous leukemia patients older than 40 years. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14: 181-186, 2008.
 122. Kebriaei, P, Anasetti, C, Zhang, M-J, Wang, H-L, Aldoss, I, de Lima, M, Khoury, HJ, Sandmaier, BM, Horowitz, MM, Artz, A, Bejanyan, N, Ciurea, S, Lazarus, HM, Gale, RP, Litzow, M, Bredeson, C, Seftel, MD, Pulsipher, MA, Boelens, J-J, Alvarnas, J, Champlin, R, Forman, S, Pullarkat, V, Weisdorf, D, Marks, DI, Acute Leukemia Committee of the, C: Intravenous Busulfan Compared with Total Body Irradiation Pretransplant Conditioning for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 24: 726-733, 2018.
 123. Nagler, A, Rocha, V, Labopin, M, Unal, A, Ben Othman, T, Campos, A, Volin, L, Poire, X, Aljurf, M, Masszi, T, Socie, G, Sengelov, H, Michallet, M, Passweg, J, Veelken, H, Yakoub-Agha, I, Shimoni, A, Mohty, M: Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31: 3549-3556, 2013.
 124. Clift, RA, Buckner, CD, Appelbaum, FR, Bearman, SI, Petersen, FB, Fisher, LD, Anasetti, C, Beatty, P, Bensinger, WI, Doney, K, et al.: Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*, 76: 1867-1871, 1990.
 125. Thomas, ED, Buckner, CD, Banaji, M, Clift, RA, Fefer, A, Flournoy, N, Goodell, BW, Hickman, RO, Lerner, KG, Neiman, PE, Sale, GE, Sanders, JE, Singer, J, Stevens, M, Storb, R, Weiden, PL: One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*, 49: 511-533, 1977.
 126. Socie, G, Clift, RA, Blaise, D, Devergie, A, Ringden, O, Martin, PJ, Remberger, M, Deeg, HJ, Ruutu, T, Michallet, M, Sullivan, KM, Chevret, S: Busulfan plus

- cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood*, 98: 3569-3574, 2001.
127. Decaudin, D, Brousse, N, Brice, P, Haioun, C, Bourhis, JH, Morel, P, Van Hoof, A, Souleau, B, Quesnel, B, Gisselbrecht, C: Efficacy of autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a 3-year follow-up study. *Bone marrow transplantation*, 25: 251-256, 2000.
128. Peterlin, P, Leux, C, Gastinne, T, Roland, V, Mahe, B, Dubruille, V, Delaunay, J, Chevallier, P, Guillaume, T, Blin, N, Ayari, S, Clavert, A, Mohty, M, Dousset, C, Milpied, N, Harousseau, JL, Moreau, P, Willeme, S, Moreau, A, Le Gouill, S: Is ASCT with TBI superior to ASCT without TBI in mantle cell lymphoma patients? *Transplantation*, 94: 295-301, 2012.
129. Kasamon, YL, Jones, RJ, Diehl, LF, Nayer, H, Borowitz, MJ, Garrett-Mayer, E, Ambinder, RF, Abrams, RA, Zhang, Z, Flinn, IW: Outcomes of autologous and allogeneic blood or marrow transplantation for mantle cell lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 11: 39-46, 2005.
130. Tseng, YD, Stevenson, PA, Cassaday, RD, Cowan, A, Till, BG, Shadman, M, Graf, SA, Ermoian, R, Smith, SD, Holmberg, LA, Press, OW, Gopal, AK: Total Body Irradiation Is Safe and Similarly Effective as Chemotherapy-Only Conditioning in Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 24: 282-287, 2018.
131. Boltezar, L, Pintaric, K, Pretnar, J, Pohar Perme, M, Novakovic, BJ: Long-term outcomes of high dose treatment and autologous stem cell transplantation in follicular and mantle cell lymphomas - a single centre experience. *Radiology and oncology*, 51: 81-87, 2017.
132. Dietrich, S, Tiesch, B, Rieger, M, Nickelsen, M, Pott, C, Witzens-Harig, M, Kneba, M, Schmitz, N, Ho, AD, Dreger, P: Patterns and outcome of relapse after autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma. *Cancer*, 117: 1901-1910, 2011.
133. Dreger, P, Martin, S, Kuse, R, Sonnen, R, Glass, B, Kroger, N, Parwaresch, R, Kneba, M, Schmitz, N, Haas, R: The impact of autologous stem cell transplantation on the prognosis of mantle cell lymphoma: a joint analysis of two prospective studies with 46 patients. *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association*, 1: 87-94, 2000.
134. Witzens-Harig, M, Heilmann, C, Hensel, M, Kornacker, M, Benner, A, Haas, R, Fruehauf, S, Ho, AD: Long-term follow-up of patients with non-Hodgkin lymphoma following myeloablative therapy and autologous transplantation of CD34+-selected peripheral blood progenitor cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 25: 228-235, 2007.
135. Robinson, S, Dreger, P, Caballero, D, Corradini, P, Geisler, C, Ghielmini, M, Le Gouill, S, Kimby, E, Rule, S, Vitolo, U, Dreyling, M, Hermine, O: The

EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia*, 29: 464-473, 2015.

7 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Vorname und Name:	Vanessa Adam
Geburtsdatum/-ort:	30.09.1992 in Speyer
Familienstand:	ledig
Vater:	Thomas Adam, Industriemeister Chemie
Mutter:	Andrea Adam, Industriekauffrau

SCHULISCHER WERDEGANG

16.03.2012	Abschluss Abitur (Durchschnittsnote 1,3)
2003 – 2012	Käthe-Kollwitz-Gymnasium, Neustadt an der Weinstraße
1999 – 2003	Grundschule Neustadt-Geinsheim

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

19.12.2018	Ärztliche Prüfung (Gesamtnote -gut-)
12.10.2017	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.09.2014	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Wintersemester 2012/2013	Beginn des Studiums Humanmedizin an der Universitätsmedizin Mannheim

PRAKTISCHE TÄTIGKEIT

Seit 04.2019	Assistenzärztin der Klinik für Innere Medizin, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer
--------------	---

02.2018 – 05.2018	PJ-Wahlfach in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer
10.2016 – 11.2016	Famulatur in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Krankenhaus Hetzelstift, Neustadt an der Weinstraße
07.2016 – 08.2016	Famulatur in der Hausarztpraxis Dres. med. Wolff und Fent, Haßloch
01.2016 – 02.2016	Famulatur in der Klinik für Hand-, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie – Schwerbrandverletzentzentrum, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Ludwigshafen
02.2015 – 03.2015	Famulatur in der Chirurgie Mittelhaardt, Neustadt an der Weinstraße
05.2012 – 08.2012	Pflegepraktikum im Diakonissen-Stiftungs-Krankenhaus Speyer

KURSE

12.2019	Grundkurs im Strahlenschutz für Ärzte, Röntgen-Consult, Köln
03.2016	Sonographie-Kurs „Sono4you“, Universitätsmedizin Mannheim

8 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Frederik Wenz danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit sowie die hierdurch entstandene Möglichkeit zur Promotion an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universitätsmedizin Mannheim.

Besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. med. Michael Ehmann, der die Betreuung dieser Dissertationsschrift übernommen hat und mir von Beginn an bei Fragen und Komplikationen stets mit fachlicher Kompetenz und konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Für die Beratung bei hämato-onkologischen sowie pulmologischen Fragen danke ich Herrn PD Dr. med. Stefan Klein sowie Herrn PD Dr. med. Frederik Trinkmann aus den jeweiligen internistischen Kliniken der Universitätsmedizin Mannheim.

Ebenso danke ich Frau Dr. Svetlana Hetjens, Diplom-Mathematikerin am Institut für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, für ihre Unterstützung bezüglich der statistischen Auswertung der erhobenen Daten und den lehrreichen und verständlichen Erläuterungen der mathematischen und statistischen Einzelheiten.

Mein Dank gilt auch Vytis Nefas, der mit mir die Erfahrung über die Unwissenheit der verwendeten Software-Programme und das Schreiben einer Dissertationsschrift sowie das Meistern des gesamten Studiums geteilt hat.

Weiterhin geht mein Dank an Simon Grabler, der stets ein offenes Ohr, nicht nur bei technischen Fragen, hatte und diese Dissertationsschrift so einige Male gerettet hat.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester danken, die mich während aller bisherigen Werdegängen, seien sie noch so steinig und beschwerlich gewesen, begleitet und vor allem unterstützt haben.

Ich danke euch insbesondere für das Vertrauen, welches ihr mir zum Verwirklichen meiner Träume und zum Erreichen meiner Ziele jeden Tag auf ein Neues entgegenbringt, ebenso wie für die unendliche Geduld in jeder Lebenslage an meiner Seite zu stehen.